PATENT COOPERATION TREATY

	From the INTERNATIONAL BUREAU				
PCT	То:				
NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE (PCT Rule 92bis.1 and Administrative Instructions, Section 422) Date of mailing (day/month/year) 15 January 2001 (15.01.01)	FUCHS, Andreas Waldheimstrasse 32 CH-3012 Bern SUISSE				
Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT NOTIFICATION				
International application No. PCT/CH00/00189	International filing date (day/month/year) 30 March 2000 (30.03.00)				
The following indications appeared on record concerning: X the applicant X the inventor the agent the common representative					
Name and Address BLATTER, Jürg	State of Nationality State of Residence CH CH				
Alpenstrasse 13 CH-3600 Thun	Telephone No.				
Switzerland	Facsimile No.				
	Teleprinter No.				
The International Bureau hereby notifies the applicant that the second sec	so following change has been recorded concerning:				
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the the person the name X the add					
Name and Address BLATTER, Jürg	State of Nationality State of Residence CH CH				
Länggasse 21 CH-3600 Thun	Telephone No.				
Switzerland	Facsimile No.				
	Teleprinter No.				
3. Further observations, if necessary:					
4. A copy of this notification has been sent to:					
X the receiving Office	the designated Offices concerned				
the International Searching Authority	X the elected Offices concerned				
X the International Preliminary Examining Authority	other:				
7. 1	Authorized officer				
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes	Ingrid Aulich				
1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38				

CATENT COOPERATION TREATY

	From the INTERNATIONAL BUREAU		
PCT	То:		
NOTIFICATION OF ELECTION (PCT Rule 61.2)	Commissioner US Department of Commerce United States Patent and Trademark Office, PCT 2011 South Clark Place Room CP2/5C24 Arlington, VA 22202		
Date of mailing (day/month/year)	ETATS-UNIS D'AMERIQUE		
19 December 2000 (19.12.00)	in its capacity as elected Office		
International application No. PCT/CH00/00189	Applicant's or agent's file reference		
International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)		
30 March 2000 (30.03.00)	03 April 1999 (03.04.99)		
Applicant	:		
FUCHS, Andreas et al			
1. The designated Office is hereby notified of its election made. X In the demand filed with the International Preliminar O1 November O1 November	ry Examining Authority on: 2000 (01.11.00) PECEIVED JUL 2 8 2003 TECHNOLOGY CENTER R3		
The International Bureau of WIPO	Authorized officer		

Form PCT/IB/331 (July 1992)

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland

A. Karkachi

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PCT

RGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7:

B62M 23/00

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/59773

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum: 12. Oktober 2000 (12.10.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/CH00/00189

(22) Internationales Anmeldedatum:

30. März 2000 (30.03.00)

(30) Prioritätsdaten:

639/99

3. April 1999 (03.04.99)

CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SWISS-MOVE AG [CH/CH]; Fröbelstrasse 19, CH-8032 Zürich (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FUCHS, Andreas [CH/CH]; Waldheimstrasse 32, CH-3012 Bern (CH). BLATTER, Jürg [CH/CH]; Alpenstrasse 13, CH-3600 Thun (CH).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, IN, JP, KR, MX, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

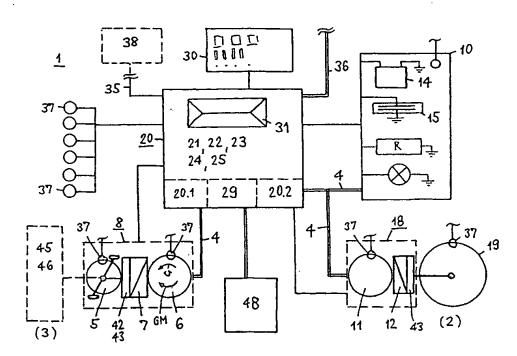
Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: DRIVE SYSTEM OPERATED BY MUSCLE-POWER

(54) Bezeichnung: MIT MUSKELKRAFT BETREIBBARES ELEKTRISCHES ANTRIEBSSYSTEM

(57) Abstract

The invention relates to an electric drive system (1) which is operated by muscle-power, comprising a foot pedal (5) and a (6) which is generator connected mechanically to said foot pedal, an electric transmission (4) and comprising an electric control system (20) with a control programme (21) for the generator which can generate a load moment GM. If used in a vehicle (2), the generator of the drive system has a starting control (22) which is used to generate pedal resistance when at a standstill TW and a high starting moment MA for the foot pedal. If used in stationary training apparatus (3), the drive



system has a motor operation control (23) with a bi-directional converter (31) which can also be used to operate the generator as a motor.

(57) Zusammenfassung

Das mit Muskelkraft betreibbare elektrische Antriebssystem (1) weist ein Tretpedal (5) und einen damit mechanisch verbundenen Generator (6), eine elektrische Transmission (4) und eine elektrische Steuerung (20) mit einem Steuerprogramm (21) des Generators auf, welche ein Gegenmoment GM erzeugen kann. In einem Fahrzeug (2) weist das Antriebssystem eine Anfahrsteuerung (22) des Generators auf, mit welcher ein Stillstands-Tretwiderstand TW und ein hohes Anfahrmoment MA am Tretpedal erzeugt wird. In einem stationären Trainingsgerät (3) eingesetzt, weist das Antriebssystem eine Motorbetriebssteuerung (23) mit einem bidirektionalen Wandler (31) auf, mit welchem der Generator auch als Motor betreibbar ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	Si	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
ΑT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	ΙE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	1L	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	ĮΤ	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Victnam
CH .	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	ΚZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	Li	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Mit Muskelkraft betreibbares elektrisches Antriebssystem

Die vorliegende Erfindung betrifft ein mit Muskelkraft betreibbares elektrisches Antriebssystem für ein Fahrzeug und/oder ein stationäres Trainingsgerät gemäss Oberbegriff von Patentanspruch 1.

Aus der EP 0784008 ist beispielsweise ein derartiges Antriebssystem bekannt in einem Fahrrad mit einem Tretpedal und einem mechanisch mit dem Tretpedal verbundenen Generator sowie mit einer elektrischen Transmission zu einem steuerbaren Fahrmotor als elektrischem Verbraucher. Diese bekannten Antriebssysteme mit elektrischer Transmission weisen jedoch noch entscheidende Nachteile auf. So ist insbesondere auch das Anfahren bzw. das Antreten des Pedals aus dem Stillstand nicht gelöst, indem der Fahrer zuerst praktisch ins Leere tritt, d.h. das Tretpedal bietet beim Antreten zuerst praktisch keinen Widerstand, bis der Generator auf genügend hohe Tourenzahlen beschleunigt ist. Dieses absolut ungewohnte Fehlen eines Pedalwiderstandes beim Antreten bildet ein grosses Risiko. Es kann dazu führen, dass der Fahrer das Gleichgewicht verliert und mit seinem Fahrrad stürzt, überdies kann damit auch die sofort beim Anfahren benötigte hinreichende Anfahrleistung mit dem Generator nicht erzeugt werden und schliesslich widerspricht diese bisherige, normale Generatorcharakteristik auch jedem gewohnten Fahrgefühl, das ein Fahrer ganz selbstverständlich von einem mechanischen Pedalantrieb erwartet. D.h. das Anfahrverhalten dieser bisher bekannten elektrischen Antriebe entspricht in keiner Weise einer ergonomisch erforderlichen Charakteristik und es steht auch in krassem Gegensatz zum gewohnten Anfahrverhalten bei mechanischen Pedalantrieben.

Die bekannten elektrischen Antriebssysteme sind andererseits aber auch nicht geeignet zur Anwendung in Trainingsgeräten, indem für den Generator gegenüber rein mechanisch betriebenen Trainingsgeräten ein zusätzlicher Aufwand erforderlich ist, ohne dass damit schon wesentliche Verbesserungen des Nutzens bzw. eine wesentliche Erweiterung der Anwendungen erreicht würden. Ein sehr grosser Nachteil bisheriger Trainingsgeräte besteht vor allem darin, dass damit nur eine sehr beschränkte einseitige Betätigung möglich ist, so dass das stationare Training rasch langweilig wird und solche Trainingsgeräte deshalb nach anfänglicher Benützung nur noch selten oder gar nicht mehr eingesetzt werden. Es wäre daher eine sehr wichtig Aufgabe, Trainingsgeräte attraktiver, vielseitig verwendbar und unterhaltsamer auszubilden, so dass sie mehr und regelmässig benützt würden und dass damit auch ein universellerer Einsatz möglich wäre.

Es ist deshalb Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein elektrisches Antriebssystem zu schaffen, welches sowohl in Fahrzeugen als auch in stationären Trainingsgeräten einsetzbar ist und das beim Einsatz in Fahrzeugen ein günstiges ergonomisches, der bisherigen Erfahrung und Gewöhnung entsprechendes Anfahrverhalten aufweist und das beim Einsatz in Trainings- und Therapiegeräten verschiedene, universellere Betriebsarten ermöglicht, wobei insbesondere auch exzentrisches Training und reine Bewegungstherapie möglich sein sollen.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein erfindungsgemässes Antriebssystem gemäss Patentanspruch 1. Die abhängigen Ansprüche betreffen vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung mit besonders günstigem und ergonomischem Anfahrverhalten und mit universeller Einsetzbarkeit für beliebige Trainingsarten sowie Ausführungsvarianten, welche besondere Vorteile bezüglich einfacher Herstell-

barkeit sowie weiterer Anwendungen und Therapiearten aufweisen.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen im Zusammenhang mit den Figuren weiter erläutert. Dabei zeigt

- Fig. 1 ein Schema eines erfindungsgemässen Antriebssystems für Fahrzeuge und/oder stationäre Trainingsgeräte,
- Fig. 2 das Generatormoment in Funktion des Pedal-Drehwinkels beim Anfahren,
- Fig. 3 das Generatormoment in Funktion der Tretfrequenz,
- Fig. 4 einen zeitlichen Verlauf der Tretfrequenz beim Anfahren,
- Fig. 5 das Generatormoment in Funktion der Geschwindigkeit,
- Fig. 6 das Generatormoment in Funktion der Tretfrequenz im Motorbetriebsmodus für exzentrisches
 Training,
- Fig. 7 ein Fahrrad mit Antriebs-Modulen,
- Fig. 8 ein Mehrspurfahrzeug mit Antriebsschwinge,
- Fig. 9 schematisch ein Antriebssystem mit Modulen,
- Fig. 10 einen Generator mit Kurzschluss-Anfahrschaltung,
- Fig. 11 ein flaches Pedal-Generator-Modul.

Fig. 1 zeigt ein erfindungsgemässes elektrisches Antriebssystem 1 für Fahrzeuge und/oder stationäre Trainingsgeräte mit einem Tretpedal 5 als muskelkraftbetriebene Antriebsvorrichtung und einem mechanisch mit dem Tretpedal verbundenen Generator 6 sowie mit einer elektrischen Transmission 4 vom Generator 6 zu einem elektrischen Verbraucher 10 und/oder zu einem Antriebsmotor 11 sowie mit einer elektrischen Steuerung 20. Die elektrische Steuerung 20 weist ein Steuerprogramm 21 des Generators 6 auf, mit dem ein Gegenmoment GM am Generator, bezogen auf die Vorwärtstretrichtung v, erzeugt werden kann. Wobei das Antriebssystem, eingesetzt in einem Fahrzeug 2 (z.B. Fig. 7 und

8), eine Anfahrsteuerung 1 des Generators 6 aufweist, mit welcher ein bei Betätigung des Tretpedals 5 aus dem Stillstand heraus unmittelbar auftretender Tretwiderstand TW erzeugt wird und womit ein hohes Anfahrwiderstandsmoment MA am Tretpedal erzeugt wird beim Anfahren aus dem Stillstand, bis eine minimale Fahrgeschwindigkeit Vmin bzw. eine normale Tretfrequenz f erreicht wird, wie mit den Fig. 2 bis 5 weiter dargestellt wird. Für den Einsatz in einem stationāren Trainingsgerāt 3 weist das Antriebssystem 1 als Gegenmoment GM eine Motorbetriebssteuerung 23 mit einem bidirektionalen Wandler 31 auf, mit welchen der Generator 6 auch als Motor betreibbar ist, mit steuerbarer Ein- und Auskuppelung von elektrischer Leistung, insbesondere auch für exzentrisches Training. Dies wird anhand von Fig. 6 im folgenden weiter erläutert. Fig. 1 zeigt weiter ein Übersetzungsgetriebe 7 zwischen Tretpedal 5 und Generator 6 und einen durch ein Programm der Steuerung 20 sperrbaren Freilauf 42 oder eine schaltbare Kupplung 43. Tretpedal und Generator können als separate Baueinheit ein Pedal-Generator-Modul 8 bilden. Zur Anwehdung in Fahrzeugen 2 kann der Motor 11 ein Untersetzungsgetriebe 12 zu einem Antriebsrad 19 aufweisen, welche ebenfalls als separate Baueinheit, d.h. als Motor-Modul 18, ausgebildet sein können. Als elektrische Verbraucher 10 weist ein Fahrzeug auch einen Akku als Speicher 14 und/oder einen Super-Cap (super capacitor) 15 auf für besonders rasche Entladungsvorgänge bei hohem Motorleistungsbedarf und für rasches Aufladen bei elektrischem Rekuperations-Bremsen. Bei der Anwendung in stationären Trainingsgeräten können weitere elektrische Verbraucher, z.B. elektrische Bremsen, aber auch mechanische Bremsen 45 und mechanische Speicher 46 im konzentrischen Trainingsbetrieb zur Abführung der am Tretpedal erzeugten Energie dienen. Sensoren und Messwertgeber 37, z.B. am Tretpedal 5, am Generator 6, am Motor 11 und am Antriebsrad 19 sowie an weiteren Komponenten des Antriebssystems sind mit der Steuerung 20

5

verbunden und dienen zur Überwachung und Steuerung des Betriebs. Dazu sind Betriebsprogramme 24 für Trainingsgeräte sowie Fahrprogramme 25 zur Anwendung in Fahrzeugen in der Steuerung 20 enthalten. Ein Eingabe- und Anzeigegerät 30 dient zum Wählen von Fahr- und Betriebsprogrammen sowie zum Anzeigen von Fahr- und Betriebsdaten, welche in einem internen Datenspeicher 29 gespeichert sein können. Ein Interface 35 zum Anschluss an externe Geräte 38, z.B. an einen PC, dient der weiteren Steuerung, Programmierung und Auswertung. Ein Netzanschluss 36 kann zum Laden von elektrischen Speichern 14, 15 wie auch, beim exzentrischen Training, zum Antrieb des Generators 6 als Motor eingesetzt werden.

Je nach Anwendung können auch zusätzliche Energiequellen 48 angeschlossen werden, z.B. eine leichte Benzinmotor-Generator-Einheit als "range extender" oder zusammenlegbare Solarzellen.

Bei bisherigen Pedal-Generatorantrieben mit elektrischer Transmission ist im Stillstand praktisch kein Tretwiderstand spurbar und das Widerstandsmoment des Generators beim Antreten ist sehr klein bis eine genügende Tretfrequenz erreicht ist, d.h. der Fahrer tritt beim Anfahren zuerst einmal ins Leere (Kurve 70, Fig. 3). Demgegenüber erwartet ein Benutzer bei jedem mit Muskelkraft betriebenen mechanischen Pedalantrieb und im speziellen bei einem Fahrrad (mit oder ohne elektrischer Übertragung) jedoch einen Stillstands-Tretwiderstand und ein hohes Anfahrmoment aus dem Stillstand heraus, so dass schon die erste halbe Umdrehung, d.h. von einer oberen in eine untere Pedalstellung, ein hohes Widerstandsmoment aufweist. Dies ist doppelt notwendig für Normalfahrräder mit aufrechter Sitzposition, damit sich ein Benutzer beim Anfahren auf das Pedal abstützen kann und das Antreten aus dem Stillstand des Fahrrads bis zu einer minimalen stabilen Fahrgeschwindigkeit Vmin von z.B. 2 m/sec mit

relativ grossem Anfahrwiderstand rasch und mit spürbarer Beschleunigung durch das Treten erfolgen kann. Sonst besteht die Gefahr, dass der Fahrer vom Pedal abrutscht bzw. stürzt. Ein spürbarer, hinreichend grosser Anfahrwiderstand wird jedoch nicht nur für Normalfahrräder (nach Fig. 7) erwartet und gefordert. Auch für Liegefahrrad-Positionen bzw. Mehrspurfahrzeuge (Fig. 8), bei denen keine Kippgefahr besteht, wird beim Anfahren aus dem Stillstand mit mechanischen Muskelkraftantrieben im Prinzip die gleiche Charakteristik erwartet, d.h. ein genügend hohes Widerstandsmoment MA muss spürbar sein. Im Prinzip muss damit auch die fehlende direkte Kopplung des Pedals 5 mit dem Antriebsrad 19 (da die Fahrradkette ja durch die elektrische Transmission 4 ersetzt wurde) erfindungsgemäss durch einen angemessenen Tretwiderstand TW und ein hohes Anfahrmoment MA substituiert werden. Damit kann auch das gewohnte und erwartete ergonomische Fahrradgefühl erzeugt werden. Dies wird anhand der Fig. 2 - 5 weiter ausgeführt.

Fig. 2 zèigt den Verlauf des durch den Generator 6 am Tretpedal erzeugten Widerstandsmoments M in Funktion des Drehwinkels am Pedal. Mit W1 wird der Pedalwinkel bezogen auf den oberen Totpunkt des Muskelkraftantriebs als fester Nullpunkt (W1 = 0°) bezeichnet (vergleiche Fig. 7 und 8). Der Tretwinkel W bezieht sich dagegen auf das Antreten bzw. Anfahren mit W = 0. Vorausgesetzt wird, dass mit genügend Kraft bzw. Moment und Winkelbeschleunigung angefahren wird. Gemäss Kurve M(W) ist der Generator so ausgelegt und gesteuert, dass sehr rasch ein relativ hoher Tretwiderstand TW und anschliessend ein hohes Widerstandsmoment MA erreicht wird, d.h. z.B. innerhalb von 0.1 rad bzw. von wenigen Grad, z.B. 5° - 8°, und dass dieser Sollwert des Anfahrmoments MA auch im weiteren Verlauf des Anfahrens nicht unterschritten, sondern zunehmend übertroffen wird. In der Fig. 2 ist als Beispiel ein hoher Soll-Wert MA1 von z.B. 60 Nm für den Betrieb in

7

Normalfahrrädern (nach Fig. 7) und ein tieferer Wert MA2 von z.B. 30 Nm für Drei- oder Vierradfahrzeuge gemäss Fig. 8 angegeben, vorzugsweise beträgt das Anfahrmoment MA am Pedal mindestens 20 - 40 Nm für Mehrspurfahrzeuge und z.B. mindestens 40 - 60 Nm für Normalfahrräder. Entsprechend kann auch der Tretwiderstand TW z.B. auf mindestens 150 - 300 N bzw. 300 - 400 N eingestellt sein.

Dies ergibt nach Fig. 3 einen Momentenverlauf M(f) (inklusive Gegenmoment GM) am Tretpedal 5, welcher beim Antreten aus dem Stillstand sehr rasch, z.B. schon bei einer Tourenzahl von 10 U/min (rpm) mindestens auf den eingestellten Sollwert des Anfahrmoments MA1 bzw. MA2 ansteigt und womit auch der gewünschte Tretwiderstand TW auftritt. Nach dem Anfahren bei Normalfahrt wird meist mit wesentlich tieferem mittlerem Tretmoment M gefahren, z.B. mit 10 - 20 Nm bei 60 rpm. Im Bereich der normalen Tretfrequenz von z.B. 50 - 100 rpm steigt dann das Generatormoment M in Funktion der Tretfrequenz f vorzugsweise deutlich an, so dass mit steigender Tretfrequenz am Generator eine überproportionale Leistungserhöhung resultiert. Das Steuerprogramm 21 des Generators bzw. die Fahrprogramme 25 können mit Vorteil eine Stufenumschaltung aufweisen, welche im Prinzip einer vielstufigen mechanischen Gangschaltung ähnlich ist. Dabei können beispielsweise verschiedene enggestufte Leistungsstufen von 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200 W (Muskelkraftleistung) usw. einstellbar sein, bezogen auf eine bestimmte Normaltourenzahl von z.B. 70 rpm, entsprechend den Kurvencharakteristiken M60 ... M120 ... M180 für Normalfahrt. Im Gegensatz zu einem mechanischen Gangwechsel können diese elektrischen Stufen gleichmässig optimal abgestuft werden und das elektrische Umschalten zwischen den Stufen erfolgt unterbrechungsfrei und ausgeglichen. Diese Momentencharakteristik M(f) kann je nach Art und vorgesehenem Einsatz des Fahrzeugs, wie auch der Benützer-Präferenz entsprechend, in weiten Bereichen eingestellt bzw. programmiert

werden. So können u.a. der Normaltretbereich, der Anstieg des Moments im Tretbereich, d.h. die Charakteristik, und die Anzahl und Höhe der verschiedenen Leistungsstufen gewählt bzw. eingestellt werden. Beispielsweise kann ein flacherer Anstieg, im Normalfall ein mittlerer Anstieg etwa gemäss Kurve M180 oder auch ein relativ steiler Anstieg gemäss Kurve M180' gewählt werden. Überdies wird die Generatorsteuerung so ausgelegt, dass der Bereich des maximalen Wirkungsgrads des Generators dem gewählten Normalbereich der Tretfrequenz entspricht, um damit beim Fahren praktisch immer die bestmögliche Leistungsausbeute zu erreichen. Der Normal-Tretbereich liegt wie erwähnt ca. zwischen 50 – 100 rpm, für sehr sportliche Fahrer eher höher, z.B. zwischen 70 und 100 rpm, und für Normalfahrer eher tiefer, z.B. zwischen 50 und 80 rpm.

Die Kurven 70 zeigen demgegenüber einen Momentenverlauf M eines bisherigen Generator-Antriebs in Fig. 3 und 6, in Abhängigkeit von Winkel W bzw. Tretfrequenz f, wie dies z.B. aus der EP 0784008 bekannt ist. Die Differenz zwischen den beiden Momentenkurven entspricht dem Gegenmoment GM. Bei diesen bisherigen Antrieben ist (ohne Gegenmoment) gemäss Kurve 70 das Widerstandsmoment des Generators anfangs beim Anfahren aus dem Stillstand sehr klein und erreicht erst spät, d.h. nach dem Anfahren, genügend hohe Werte. Ergonomisches und sicheres Anfahren ist hier nicht möglich. Denn das Pedal fällt anfangs mindestens beim ersten Niedertreten eines Pedals praktisch ohne spürbaren Widerstand durch, z.B. über einen Winkel W von 1 bis 2 rad (60° bis 120°), was einen Velofahrer das Gleichgewicht verlieren lässt, so dass er stürzen kann.

Fig. 2 zeigt als Weiterbildung der Erfindung auch einen Momentenverlauf M1(W1), wobei das Widerstandsmoment M1 in Phase mit dem Pedalwinkel W1 moduliert ist. Dabei ist das Widerstandsmoment M1 z.B. in den oberen und unteren Pedaltotpunkten mit W1 = 0° und 180° minimal und dazwischen bei

9

W1 = 90° und 270° wird das Maximum erreicht, d.h. da wo auch die ebenfalls eingezeichneten tangentialen Pedal-kräfte F minimal bzw. maximal sind. M1 kann auch phasenverschoben moduliert sein, z.B. mit einem Minimum bei W1 = 5° und 185° Dieser Modulationsanteil MM kann ebenfalls gewählt bzw. eingestellt werden und z.B. kann MM = 30 - 60% des Maximalwerts von M1 betragen. Auch mit dieser Modulation von M1 kann das gewohnte Fahr- und Tretgefühl erzeugt werden. Der gewohnte gleichmässige Rundlauf wie bei einem rein mechanischen Tretantrieb wird einerseits durch die Massenträgheit des Pedal-Generator-Moduls 8 und anderseits durch diese mögliche zusätzliche Modulation M1(W1) erreicht.

Fig. 4 illustriert das erfindungsgemässe ergonomische und sichere Anfahrverhalten mittels einer Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Tretfrequenz f(t). Beim Antreten aus dem Stillstand (bei W = 0, f = 0) mit einer hinreichend grossen Betätigungskraft F bzw. Anfahrmoment M am Pedal 5 steigt die Frequenz f gemäss Kurve f1(t) gleichmāssig an bis die normale Tretfrequenz nach z.B. 1 - 3 sec erreicht ist. Wesentlich ist, dass dabei die Anfahrwinkelbeschleunigung b = Df/Dt begrenzt ist. Durch die Generatorsteuerung (20.1, 21) wird eine maximale Beschleunigung bmax von beispielsweise 3 - 5 rad/sec² vorgegeben oder eingestellt (für ein Betätigungsmoment M von z.B. 50 Nm). Vorzugsweise beträgt diese maximale Beschleunigung bmax z.B. 4 rad/sec² (im Mittel z.B. über eine 90°-Drehung des Pedals). Entsprechend der gewünschten Anwendung kann z.B. ein hohes Anfahrwiderstandsmoment MA1 (siehe Fig. 2 und 3) mit einer sehr geringen maximalen Beschleunigung von bmax = 3 rad/sec² oder ein tieferes Anfahrmoment MA2 entsprechend z.B. einer bmax von 5 rad/sec2 eingestellt werden. Eine normale Tretfrequenz von z.B. 60 rpm (entsprechend ca. 6 rad/sec) wurde damit erst nach ca. 1.2 - 2 sec erreicht. Nach dem Anfahren, im normalen Fahrzustand, kann, wie zu Fig. 3 erläutert, vorzugsweise

zwischen verschiedenen Fahrstufen umgeschaltet werden, was beispielsweise in der Funktion f2(t) dargestellt ist, mit einem Umschalten von der Charakteristik M120 auf die Charakteristik M100, was einem Herunterschalten entspricht. Dieses elektrische Umschalten erfolgt beim Weitertreten mit konstanter Kraft und ohne Unterbrechung oder Schaltpausen.

Eine weitere Darstellung des Anfahrens, vor allem für Normalfahrräder, illustriert Fig. 5, wo der Momentenverlauf M(V) in Funktion der Geschwindigkeit V gezeigt wird. Daraus ist auch ersichtlich, dass ab Geschwindigkeit 0 beim Start sofort ein genügend hohes Anfahrwiderstandsmoment MA erreicht werden muss. Dies nicht nur aus Stabilitäts- und Ergonomie-Gründen, sondern auch, um mit dem Generator sofort eine dem hohen Moment M entsprechende hohe Anfahrleistung zur raschen Beschleunigung des Fahrzeugs auf eine minimale stabile Fahrgeschwindigkeit Vmin zu liefern. Dazu kann unterstützend auch Batteriestrom eingesetzt werden. Diese beträgt bei einem Fahrrad z.B. 2 - 3 m/sec. Nach dem Anfahren, d.h. im normalen Fahrbetrieb, wird meist mit wesentlich tieferem Pedalmoment M gefahren, z.B. mit 15 Nm entsprechend einer Tretleistung von ca. 100 W bei 60 rpm. Ohne diese erfindungsgemässe Generatorsteuerung müsste ein Fahrrad zuerst im wesentlichen nur mit Energie aus einer Batterie auf die Minimalgeschwindigkeit Vmin beschleunigt werden, während der Fahrer zuerst ins Leere pedalen würde, wie Kurve 70 in Fig. 2 darstellt. Dies wäre ergonomisch und energetisch widernatürlich und absolut unsinnig. Es würde auch ein so schlechtes und unsicheres Fahrgefühl ergeben, dass dafür wohl kaum Anwender und Käufer gefunden werden könnten.

Das zu den Fig. 2 - 5 beschriebene erfindungsgemässe ergonomische Anfahrverhalten ist natürlich in erster Linie zur Anwendung des Antriebssystems in Fahrzeugen erforderlich. Bei stationären Trainings- und Rehabilitations-

geräten, wo keine Kippgefahr für den Fahrer besteht und keine hinreichende Anfahrbeschleunigung erreicht werden muss, ist diese gewohnte ergonomische Anfahrcharakteristik eines Muskelkraftantriebs wohl erwünscht, jedoch nicht unbedingtes Erfordernis. Damit ein elektrischer Generator-Antrieb hier Sinn macht, müssen dessen Anwendungsbereiche im Vergleich zu bekannten einfacheren, rein mechanischen Geräten wesentlich weiter und attraktiver sein. Dies wird anhand von Fig. 6 erläutert, welche verschiedene mögliche Betriebsarten des Generatorantriebs zeigt. Hier ist der Momentenverlauf M(f) in Funktion der Tretfrequenz f in beiden Richtungen dargestellt (v = Vorwärts-Tretrichtung mit Frequenz +f und r = Rückwärts-Tretrichtung mit Frequenz -f). Dabei ist der Generator im Generatorbetrieb, d.h. mit Widerstandsmoment +M (für konzentrisches Training gemäss Kurven Gv, Gr) wie auch als Motor mit Moment -M (für exzentrisches Training gemäss Kurven Ev, Er).

Die Kurve Gv entspricht dem normalen Generatorantrieb in Fahrzeugen, der jedoch natürlich auch auf einem stationären Trainingsgerät, z.B. mit wählbaren Fahrprogrammen 25, ausgeführt werden kann. D.h. ein Fahrzeug, z.B. ein Fahrrad, aber auch ein leichtes Dreirad kann sowohl als Fahrzeug eingesetzt werden wie auch als stationäres Trainingsgerät. Ein Fahrrad kann so bei schlechtem Wetter z.B. im Hause aufgebockt werden und damit können dann beliebige Fahrprogramme gefahren werden (Fig.7). Der Generator kann im Prinzip auch rückwärts betrieben werden gemäss Kurve Gr (konzentrisches Training mit Rückwärtstreten).

Nach Fig. 6 wird der Generatorantrieb im Prinzip für 4-Quadrantenbetrieb ausgelegt (Gv, Gr, Ev, Er), wobei das Gegenmoment GM in den Quadranten Gv und Er erzeugt wird. Im einfachsten Fall wird der Generator, als Motor betrieben, zur Bewegungstherapie gemäss den Kurven Br, Bv in beiden Richtungen r und v eingesetzt. Dies dient nur

zum Bewegen von Gliedern (Beine, Arme oder Rumpf) im wesentlichen ohne Einsatz von Muskelkraft, z.B. zur Rehabilitation der Bewegungsfähigkeit. Der Betrieb des Generators 6 erfolgt durch den bidirektionalen Wandler 31 bzw. die Generatorsteuerung 20.1 und das Generatorsteuer-programm 21. Ausgehend von der reinen Bewegungstherapie gemäss Kurven Br, Bv kann die eingesetzte bremsende Muskelkraft beliebig gesteigert werden durch einstellbaren und auch programmierbaren Momentenverlauf -M gemäss den Kurven Er und Ev. Es können somit beliebig wählbare und steuerbare Exzentrikprogramme gefahren werden.

Anstelle eines Pedal-Kubelantriebs können natürlich auch andere Arten von Muskelkraftantrieben in analoger Weise eingesetzt werden, z.B. Linearantriebe, Ruderantriebe usw., welche mittels Bein-, Arm- oder Rumpfbewegungen angetrieben werden. Vor allem für Therapieanwendungen kann dabei die Geometrie des Muskelkraftantriebs auch einstellbar ausgebildet sein. Dabei kann sowohl die Auslenkung L der Antriebsbewegung (L entspricht z.B. dem Radius einer Pedalkurbel, Fig. 1, 11) als auch die Position des Benutzers relativ zum Antrieb einstellbar sein. So können die Bewegungsamplituden L für Therapie und Training variierbar sein (Fig. 11). Als ein weiteres Sicherheitselement, z.B. für exzentrisches Training, kann eine Charakteristik Er, Ev so gesteuert sein, dass die motorische Bewegung des Pedalgenerators sofort gestoppt wird, um Verletzungen zu vermeiden, wenn der Benutzer vom Pedal abrutscht bzw. seine Muskelkraftbremsung plötzlich aussetzt. Dazu wird ein passender Sensor 37 eingesetzt, welcher die Kraftänderung detektiert.

Beim exzentrischen Training Er, Ev können relativ hohe Muskelkräfte und Leistungen eingesetzt werden mit wesentlich geringerer Kreislaufbelastung im Vergleich zu konzentrischem Training. D.h. die gleiche Motorleistung des Generators zu bremsen ist viel weniger anstrengend als

13

diese zu leisten (im Prinzip entspricht dies der Erfahrung, dass eine Treppe hochzusteigen viel anstrengender ist als mit gleicher Geschwindigkeit hinunter zu laufen). Deshalb bildet das exzentrische Training (neben dem athletischen Training) vor allem in der kardiovaskulären Therapie einen ganz grossen Vorteil bzw. eröffnet neue und wesentlich bessere Therapiemöglichkeiten.

Fig. 7 zeigt ein Normalfahrrad mit einem aus Modulen bestehenden erfindungsgemässen Antriebssystem 1. An einem Chassis 53 mit einem Sitz 52 ist ein Pedal-Generator-Modul 8 als Baueinheit befestigt, welches hier aus einem Tretpedal 5, einem Zahnriemengetriebe 7.1, allfällig einem sperrbaren Freilauf 42 und einem Generator 6 besteht. Die elektrische Steuerung 20 wie auch die elektrischen Speicher 14 bzw. mit Vorteil auch ein Super cap 15 und ein Eingabe- und Anzeigeelement 30 können ebenfalls als separierbare Module oder Baueinheiten am Chassis befestigt sein. Die elektrische Transmission 4 liefert die benötigte Energie an einen Antriebsmotor 11a, welche hier im Hinterrad 19 z.B. als Radnabenmotor ausgebildet ist. Um optimale Wirkungsgrade der Antriebsmotoren zu erreichen, können z.B. auch zwei unterschiedlich ausgelegte Motoren 11a und 11b je für einen höheren und einen tieferen Geschwindigkeitsbereich vorgesehen sein, was hier mit einem möglichen zusätzlichen Motor 11b im Vorderrad angedeutet ist, oder es kann auch ein Motor mit umschaltbaren Wicklungen eingesetzt werden, welche für unterschiedliche Geschwindigkeitsbereiche optimiert sind.

Ein solches Fahrrad kann zusätzlich auch als stationäres Trainingsgerät im Hause eingesetzt werden, z.B. fixiert auf einer Trainingsstütze 56. Falls diese eine Bremsrolle 57 aufweist, so können auch Fahrprogramme mit Motor 11a absolviert werden oder es kann auch direkt ein elektrischer Verbraucher 10 zugeschaltet werden.

Fig. 7 zeigt auch eine zusätzliche mögliche Variante, um einen Stillstands-Tretwiderstand TW und für ganz wenige Umdrehungen ein hohes Anfahrmoment MA zu erzeugen. Dies in Form eines rückspulbaren Seilzugs 41 zwischen dem Tretpedal 5 und dem Antriebsrad 19. Der Seilzug kann z.B. 3 bis 5 Windungen am Tretpedal bzw. 2 - 3 Windungen am Rad 19 aufweisen. Im Gegensatz zu einem herkömmlichen Kettenantrieb kann ein solcher Hilfsseilzug 41 mit nur einem Strang, welcher umlenkbar ist und keine Schmierung erfordert, auch sehr einfach ausgebildet sein. Beim Anfahren ist der Seilzug auf das Rad 19 rückgespult, wird anschliessend für maximal 3 Umdrehungen auf das Tretpedal aufgewickelt, dann entkoppelt und wieder zurückgespult. Beim nächsten Anfahren kann der Seilzug 41 dann wieder eingekoppelt werden.

Fig. 8 zeigt ein Beispiel eines zweiplätzigen Mehrspurfahrzeugs mit zwei Vorderrädern und einem oder zwei Hinterradern 19. Das Antriebsmotor-Modul 18 ist als Antriebsschwinge 54 ausgebildet mit einem Motor 11, z.B. einem Zahhriemen oder einer Kette als Untersetzungsgetriebe 12 und allfällig einem schaltbaren Freilauf oder einer Kupplung (43). Für einen Fahrer 60 und einen Beifahrer ist je ein Liegesitz 52 vorgesehen, womit die weit vorn angeordneten Pedal-Generator-Module 8.1, 8.2 je für Fahrer und Beifahrer mit flacher Beinstellung angetrieben werden. Der Nullpunkt des Pedalwinkels W1 = 0 (d.h. der obere Totpunkt) liegt hier entsprechend flach, während er beim Normalfahrrad von Fig. 7 im wesentlichen nach oben gerichtet ist. Die Modulbauweise ermöglicht es, jedem Fahrzeuginsassen eines mehrplätzigen Fahrzeugs einen eigenen Pedalgenerator 8.1, 8.2 zuzuordnen und diese je nach Bedarf auch wieder auszubauen. In einer Ausführung als Vierradfahrzeug können auch zwei separate Motor-Module 18.1, 18.2 zum Antrieb der Hinterräder 19 vorgesehen sein.

Dies wird in der schematischen Darstellung der Modulbauweise nach Fig. 9 gezeigt. Es können ein, zwei oder auch mehrere Pedal-Generator-Module 8.1, 8.2 und ebenso ein oder mehrere Motor-Module 18.1, 18.2 je nach Art und Einsatz des Fahrzeugs bzw. nach Benutzerwünschen eingesetzt werden. Dieses Modulkonzept ermöglicht eine rationelle und kostengünstige Fertigung für eine Vielzahl von Anwendungen. Die Pedal-Generator-Module 8 und die Motor-Module 18 können dabei wahlweise auch je die direkte Generatorsteuerung 20.1 bzw. Motorsteuerung 20.2 enthalten (sie sind jedoch Bestandteile der Gesamtsteuerung 20).

Vor allem in Fahrzeugen werden besonders leichte und effiziente Generatoren 6 und Motoren 11 eingesetzt, neben leichten Bürstenmotoren z.B. auch elektronisch kommutierte ("brushless") DC-Motoren und Generatoren. In einem Leichtmobil, welches keinen Exzentrikbetrieb benötigt, kann als besonders einfache und effiziente Ausführung ein einphasiger bürstenloser ("brushless") DC-Generator eingesetzt werden, welcher eine entsprechend einfachere Einphasen-Steuerung mit höherem Wirkungsgrad aufweist.

Bei der Anwendung des Antriebssystems 1 in einem stationären Trainingsgerät 3 können dem Tretpedal 5 und dem Generator 6 zur Abführung der erzeugten Pedalenergie im konzentrischen Training auch elektrische, mechanisch oder fluide Bremsen 45 wie Bremswiderstände, Wirbelstrombremsen, Reibungsbremsbeläge, Gas- und Flüssigkeitsdämpfungselemente oder mechanische Speicher 46 wie Federkraftspeicher oder Gas- und Flüssigdruckspeicher zugeordnet sein. Die benötigte Antriebsleistung des Generators im Motorbetrieb (nach Charakteristiken Er, Ev in Fig. 6) bei exzentrischem Training kann auch über einen Netzanschluss 36 bezogen werden. Natürlich kann auch abwechselnd mit konzentrischem Training Gv ein elektrischer Speicher 14 geladen und mit exzentrischem Training Er wieder entladen werden.

Fig. 10 zeigt eine besonders einfache Ausführungsvariante zur Erzeugung eines Stillstands-Tretwiderstands TW und eines genügend hohen Anfahrwiderstandsmoments MA am Tretpedal. Dazu wird der Generator 6 mittels eines elektrischen Schalters 33 direkt oder über Widerstände R, Kondensatoren C und Spulen L kurzgeschlossen. Der elektrische Schalter ist bei ausgeschalteter elektrischer Steuerung 20 geschlossen, so dass auch dann ein genügender Tretwiderstand TW auftritt. Durch kurzzeitiges Ein- und Ausschalten (Choppern) des elektrischen Schalters 33 während des Anfahrens aus dem Stillstand bis zu einer Betriebs-Tretfrequenz von z.B. 50 rpm kann das hohe Anfahrmoment MA erzeugt werden.

Zur Erzeugung eines Stillstands-Tretwiderstands schon bei einer Tretfrequenz f = 0 kann auch eine zusätzliche Stillstandsbremsung 71 (siehe Fig. 3), z.B. in Form einer mechanischen Bremse, eingesetzt werden, welche auch bei ausgeschalteter elektrischer Steuerung 20 wirksam ist und welche sofort nach Anfahren z.B. schon bei einer Tret-Frequenz f von wenigen rpm wieder gelöst wird.

Eine Stillstandsbremsung kann im Prinzip auch durch entsprechende Steuerung des Generators als Motor erzeugt werden, welche jedoch nur sehr kurz, z.B. von W = 0 bis 5° (Fig. 2) bzw. f = 0 bis 3 rpm (Fig. 3) wirksam ist.

Eine bevorzugte optimale Winkelstellung des Pedals zum Anfahren kann (wie bisher) durch Rückwärtstreten erreicht werden, z.B. mittels eines sperrbaren Freilaufs am Generator oder indem die Generatorsteuerung in Rückwärts-Tretrichtung r nur ein geringes Widerstandsmoment erzeugt. Als weitere Variante kann das Pedal auch langsam in eine bevorzugte, vom Benutzer programmierbare Anfahrstellung gebracht werden, wenn das System einige Zeit nicht benutzt

17

wurde, und/oder die Steuerung kann nach einiger Zeit in einen Ruhezustand übergehen.

In einem stromsparenden Ruhezustand kann die Elektronik auch die Pedalstellung überwachen.

Normalerweise wird das System mit einem Hauptschalter eingeschaltet, es kann aber auch ein selbsttätiges Hochfahren vorgesehen werden (autoboot), z.B. durch bewusstes Bewegen des Tretpedals als Information zum Aufstarten des Systems, wobei die Bewegung generatorisch Strom erzeugen und damit die Elektronik einschalten kann.

Fig. 11 zeigt ein Beispiel eines leichten, kompakten, flachen Pedal-Generator-Moduls 8 mit einem bürstenlosen Synchron-Motor mit Permanentmagneten auf einem Rotor 61 mit relativ grossem Durchmesser und einem Stator 62 an einem festen Modulgehäuse 63, welches auch die Planetenråder eines Planetengetriebes 7.2 trägt. Ein Aussenzahnrad 65 ist mit der Pedalkurbelachse 64 verbunden. Mit diesem einstufigen kompakten Getriebe können z.B. Übersetzungen von 7 - 10 von Pedal 5 auf den Generator 6 erreicht werden mit entsprechend hoher Momentenübersetzung. D.h. ein erforderliches Anfahrwiderstandsmoment MA von 50 Nm am Pedal erfordert bei 10:1 Übersetzung am Generator nur 5 Nm. Falls für eine besonders einfache Ausführung des Moduls 8 kein Übersetzungsgetriebe vorgesehen ist, so sollte der Motor sehr flach und mit grossem Durchmesser ausgebildet sein, um grössere Widerstandsmomente MA erreichen zu können. Ein (schaltbarer oder sperrbarer) Freilauf 42 kann zwischen Tretpedal 5 und Generator 6 ebenfalls integriert sein, z.B. am Aussenzahnrad 65 oder am Rotor 61. Als Beispiel einer einstellbaren Geometrie ist hier eine mögliche veränderbare Kurbellänge L, L' gezeigt.

Mit dem erfindungsgemässen Antriebssystem 1 können beim Einsatz in Fahrzeugen Fahrprogramme 25 verschiedenster Art

integriert sein, beispielsweise mit Charakteristiken-Schaltung nach Fig. 3 oder ein Parkprogramm zum Manövrieren bei niedrigen Geschwindigkeiten bis beispielsweise 5 km/h (auch wählbar), wo die Fahrgeschwindigkeit des Fahrzeugs direkt mit der Pedalgeschwindigkeit elektrisch proportional gekoppelt ist, so dass man also mit der Pedalbewegung vorwärts und rückwärts genau so manövrieren kann wie mit einer festen mechanischen Transmission. Als weiteres wichtiges Beispiel kann z.B. auch ein Kraftverstärkungs-Fahrprogramm gewählt werden, bei welchem proportional zur am Tretpedal abgegebenen Muskelleistung eine zusätzliche elektrische Leistung aus dem elektrischen Speicher 14 in den Motor geleitet wird. Dieser Kraftverstärkungsfaktor kann auch wählbar ausgebildet sein, so dass z.B. für Überholvorgänge oder an Steigungen ein höherer Verstärkungsfaktor einstellbar ist. Der Faktor kann auch negativ sein, so dass z.B. nur 80% der Pedalleistung zum Fahren und 20% zum Laden der Batterien eingesetzt werden. Mittels verschiedener Sensoren 37 an Tretpedal, Generator, Motor und Antriebsrad können eine Vielzahl 'von Daten erfasst bzw. auch Parameter für die Fahrprogramme eingegeben werden. Solche Sensoren und Messwertgebern (Fig. 1) können z.B. Richtungssensoren, Positions- und Drehwinkelgeber, Frequenz-, Leistungs- und Momentsensoren usw. sein. Damit können eine Vielzahl von Betriebsdaten wie Muskelkraft und Motorleistung, Geschwindigkeiten, Wirkungsgrade, Fahrwiderstand, Energiebilanz usw. laufend erfasst und z.B. in einem internen Speicher 29 gespeichert werden. Der Datenspeicher 29 kann auch abnehmbar ausgeführt sei. Dazu kann z.B. eine handelsübliche elektronische Taschenagenda eingesetzt werden, welche nicht nur herkömmliche Tachodaten wie Geschwindigkeit, Strecke etc. in Funktion der Fahrzeit aufzeichnet, sondern auch Tretleistung, Tretfrequenz und allfällig Herzfrequenz. Angekoppelt an einen Computer kann die Taschenagenda diese Daten abgleichen, z.B. als Trainingstagebuch. Mit einem abnehmbaren Datenspeicher kann

überdies eine Schliessfunktion durch Wegnahme bewirkt werden, wie auch eine Einschaltfunktion durch Aufstecken eines externen Datenspeichers 29. Im stationären Training können analog verschiedene Betriebsprogramme 24 oder stationäre Fahrprogramme einstellbar und wählbar sein. Eine externe Schnittstelle 35 dient zur Ausgabe von Fahrund Betriebsdaten an ein externes Gerät 38, die anschliessend z.B. an einem PC ausgewertet und dargestellt werden können. Oder es kann auch ein Betriebsprogramm kombiniert mit einem Videospiel oder einer Videodarstellung einer Fahrstrecke abgespielt und gefahren werden.

Es ist auch möglich, selber Fahrstrecken zu programmieren und z.B. eine definierte Teststrecke in der Anwendung als Trainingsgerät nach verschiedenen Kriterien optimal zu fahren, z.B. möglichst rasch, mit optimalem Wirkungsgrad oder optimaler Energiebilanz (Muskelenergie, Motorenergie, Speicherkapazität und Fahrleistung).

Im Rahmen dieser Beschreibung werden die folgenden Bezeichnungen verwendet:

- 1 elektrisches Antriebssystem Fahrzeug stationāres Trainingsgerāt 3 elektrische Transmission 4 Tretpedal (muskelkraftbetriebene Antriebsvorrichtung) 6 Generator 7 Generatorgetriebe 7.1 Zahnriemengetriebe 7.2 Planetengetriebe Pedal-Generator-Modul 8 elektrischer Verbraucher 10
- 11a, 11b unterschiedliche Antriebsmotoren
- 12 Motorgetriebe

11

14 elektrischer Speicher

Antriebsmotor

15	Super cap
18	Motor-Modul
19	Rad, Antriebsrad
20	elektrische Steuerung
20.1	Generatorsteuerung
20.2	Motorsteuerung
21	Steuerprogramm des Generators
22	Anfahrsteuerung
23	Motorbetriebssteuerung von 6
24	Betriebsprogramme
25	Fahrprogramme
29	Datenspeicher
30	Eingabe- und Anzeigegerät
31	bidirektionaler Wandler
33	elektrischer Schalter an 6
35	Interface für externe Anschlüsse
36	Netzanschluss
37	Sensoren, Messwertgeber
38	externes Gerāt
41	rückspulbarer Seilzug
42 '	sperrbarer Freilauf
43	schaltbare Kupplung
45	Bremsen
46	mechanische Speicher
48	zusätzliche Energiequellen
52	Sitz
53	Chassis
54	Antriebsschwinge
56	Trainingsstütze
57	Bremsrolle
60	Fahrer
61	Rotor
62	Stator
63	Gehāuse
64	Achse
65	Aussenzahnrad
70	bisheriger Momentenverlauf

21

Stillstandsbremsung 71 V, Vmin Geschwindigkeit Tretfrequenz von 5 £ b, bmax Beschleunigung von f GM Gegenmoment Stillstands-Tretwiderstand TWM,M1,Gv, Er, Ev, Br, Bv Momente an 5 Anfahrwiderstandsmoment an 5 MA Anfahrwinkel an 5 W Pedalwinkel W1 tangentiale Pedalkraft F Auslenkung, Pedalradius L Zeit t

v, r

vorwarts, rückwarts (Tretrichtung)

Patentansprüche

- 1. Mit Muskelkraft betreibbares elektrisches Antriebssystem (1) für ein Fahrzeug (2) und/oder ein
 stationäres Trainingsgerät (3) mit einem Tretpedal
 (5) und einem mechanisch mit dem Tretpedal
 verbundenen Generator (6), mit einer elektrischen
 Transmission (4) von Generator (6) zu einem
 elektrischen Verbraucher (10) und/oder zu einem
 Antriebsmotor (11) sowie mit einer elektrischen
 Steuerung (20), dadurch gekennzeichnet, dass die
 elektrische Steuerung ein Steuerprogramm (21) des
 Generators (6) aufweist, womit ein Gegenmoment GM am
 Generator, bezogen auf die Vorwärts-Tretrichtung v
 erzeugbar ist,
- wobei das Antriebssystem als Fahrzeugantrieb mit
 Gegenmoment:
 eine Anfahrsteuerung (22) des Generators aufweist,
 mit welcher ein bei Betätigung des Tretpedals aus dem
 Stillstand heraus unmittelbar auftretender
 Tretwiderstand TW erzeugt wird
 und womit ein hohes Anfahrwiderstandsmoment MA am
 Tretpedal erzeugt wird beim Anfahren aus dem
 Stillstand bis zu einer minimalen Fahrgeschwindigkeit,
- und wobei das Antriebssystem als Antrieb mit
 Gegenmoment für ein stationäres Trainingsgerät (3):
 eine Motorbetriebs-Steuerung (23) mit einem
 bidirektionalen Wandler (31) aufweist, mit welchem
 der Generator (6) auch als Motor betreibbar ist, mit
 steuerbarer Ein- und Auskoppelung von elektrischer
 Leistung.

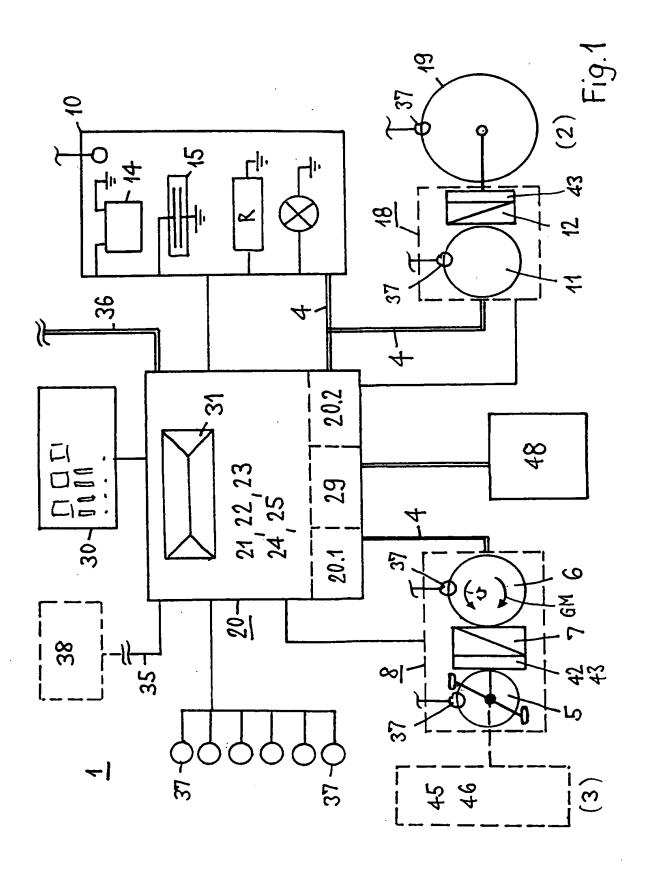
- 2. Antriebssystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Stillstands-Tretwiderstand TW einer Betätigungskraft F am Tretpedal (5) von mindestens 200 N entspricht.
- 3. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Anfahrwiderstandsmoment MA am Tretpedal mindestens 40 Nm beträgt.
- 4. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass mit der Anfahrsteuerung (22) des Generators das Anfahren des Generators so gesteuert ist, dass die Anfahrbeschleunigung des Tretpedals (bmax) im Mittel höchstens 4 rad/sec² beträgt.
- 5. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Widerstandsmoment (M1) des Generators in Phase mit dem Pedalwinkel (W1) moduliert ist.
- Antriebssystem nach einem der vorangehenden
 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine
 Stillstandsbremsung (71) des Tretpedals wirksam ist,
 die einen Stillstands-Tretwiderstand TW erzeugt und
 welche auch bei ausgeschalteter elektrischer
 Steuerung (20) wirksam ist.
- 7. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Generator mittels eines elektrischen Schalters (33) direkt oder über Widerstände, Kondensatoren und Spulen kurzschliessbar ist und wobei der elektrische Schalter bei ausgeschalteter elektrischer Steuerung (20) geschlossen ist zur Erzeugung des Tretwiderstands TW.

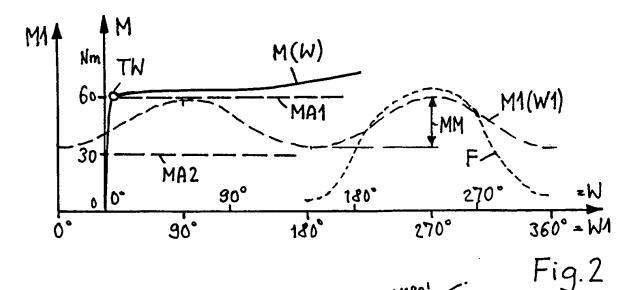
- 8. Antriebssystem nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass durch kurzzeitiges Ein- und Ausschalten (Choppern) des elektrischen Schalters (33) während des Anfahrens das hohe Anfahrmoment MA erzeugt wird.
- 9. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Bereich des maximalen Wirkungsgrades des Generators (6) einem Normalbereich der Tretfrequenz entspricht, welche vorzugsweise 50 - 100 U/min beträgt.
- 10. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Generatorsteuerprogramm (21) mehrere umschaltbare Momentencharakteristiken (M60, M120) aufweist, welche in einem Normalbereich der Tretfrequenz ansteigen.
- 11. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass dem Tretpedal (5) und dem Generator elektrische, mechanische oder fluide Bremsen (45) wie Bremswiderstände, Wirbelstrombremsen, Reibungsbremsbeläge, Gas- und Flüssigkeitsdämpfungselemente oder mechanische Speicher (46) wie Federkraftspeicher oder Gas- und Flüssigdruckspeicher zugeordnet sind.
- 12. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ein sperrbarer Freilauf (42) oder eine schaltbare (43) Kupplung zwischen Tretpedal und Generator vorgesehen ist.
- 13. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Antriebssystem modulare Einheiten aufweist wie ein Modul

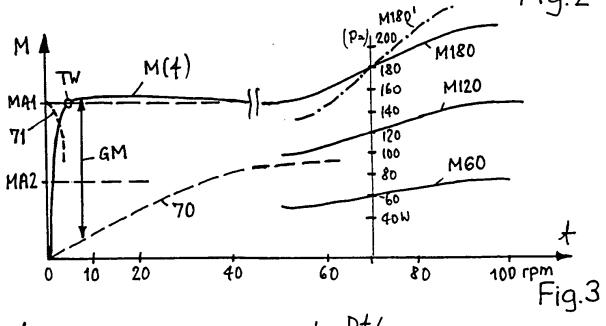
Pedalgenerator (8) mit Tretpedal (15), Generator (6), allfälligem Übersetzungsgetriebe (7) und Generatorsteuerung (20.1), ein Steuerungsmodul (20) und ein Antriebsmotor-Modul (18) mit Motor (11), allfälligem Untersetzungsgetriebe (12) und Motorsteuerung (20.2).

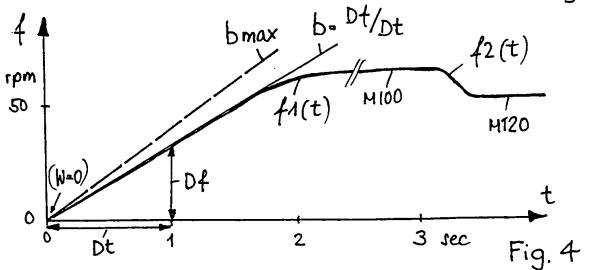
- 14. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass elektrische Speicher (14), und insbesondere ein Super-Capacitor (15) (super cap) als Kurzzeitspeicher, vorgesehen sind.
- 15. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zwei unterschiedlich ausgelegte Motoren, (11a, 11b) je für einen höheren und einen tieferen Geschwindigkeitsbereich, oder ein Motor mit umschaltbaren Wicklungen vorgesehen ist.
- 16. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Betriebsdaten wie Drehmomente, Leistungen und Tourenzahl am Tretpedal erfasst und angezeigt werden.
- 17. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ein Interface (35) zum Anschluss von externen Geräten vorgesehen ist.
- 18. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ein abnehmbarer Datenspeicher (29) vorgesehen ist, welcher beim Wegnehmen eine Schliessfunktion des Systems ausübt.

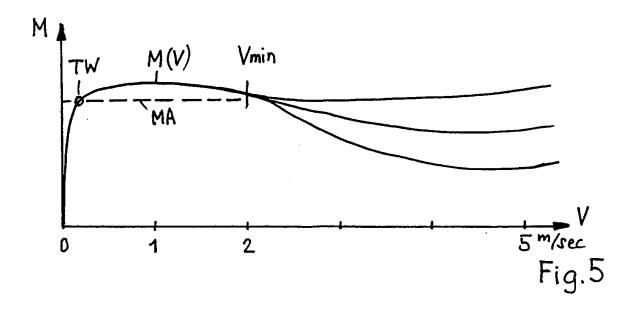
- 19. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die elektrische Schaltung Betriebsprogramme (24) bzw. Fahrprogramme (25) zum Einsatz in Trainingsgeräten bzw. Fahrzeugen enthält.
- 20. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die elektrische Steuerung (20) nach einem wählbaren Zeitinterval, in dem keine Fahrbewegung erfolgt, in einen Ruhzustand übergeht und/oder das Pedal in eine gewünscht Anfahrstellung bewegt wird.
- 21. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Tretpedal (5) bzw. der Muskelkraftantrieb eine veränderbare Geometrie aufweist.
- 22. Fahrzeug mit einem Antriebssystem nach einem der Ansprüche 1 21.
- 23. Trainingsgerāt mit einem Antriebssystem nach einem der Ansprüche 1 21.











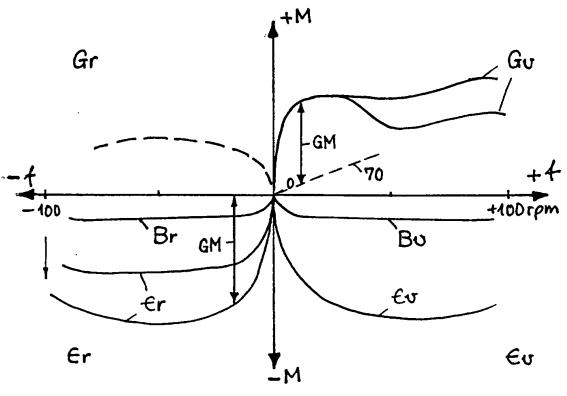
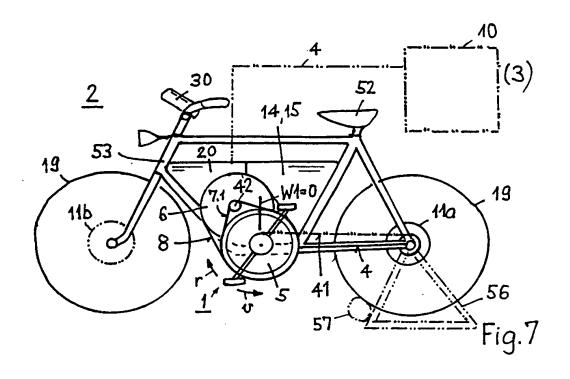


Fig. 6



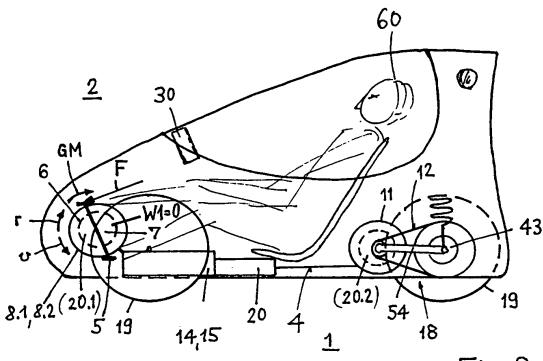
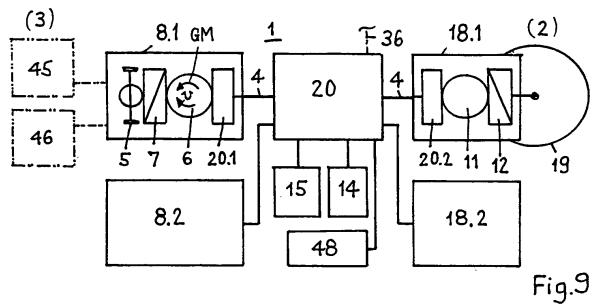


Fig.8



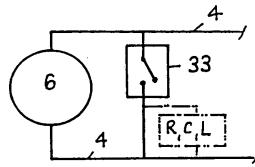
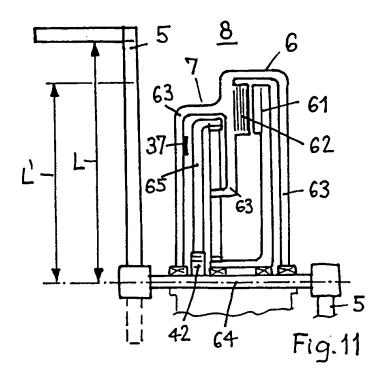


Fig. 10



BERICHTIGTE FASSUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro





(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 12. Oktober 2000 (12.10.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 00/59773 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: 24/00, B62M 23/02

A63B 21/005,

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/CH00/00189

(22) Internationales Anmeldedatum:

30. März 2000 (30.03.2000)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

CH-8032 Zürich (CH).

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 639/99

3. April 1999 (03.04.1999) C

ät:

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SWISSMOVE AG [CH/CH]; Fröbelstrasse 19.

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FUCHS, Andreas [CH/CH]; Waldheimstrasse 32, CH-3012 Bem (CH). BLATTER, Jürg [CH/CH]; Länggasse 21, CH-3600 Thun (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AU, CA, CN, IN, JP, KR, MX, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

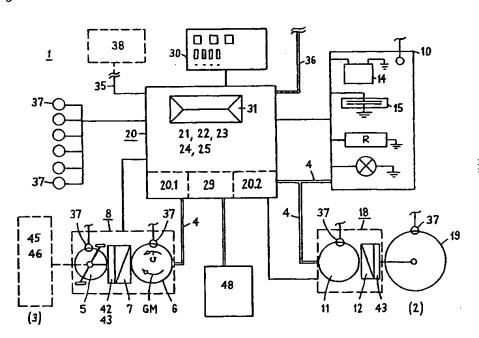
Veröffentlicht:

mit internationalem Recherchenbericht

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: DRIVE SYSTEM OPERATED BY MUSCLE-POWER

(54) Bezeichnung: MIT MUSKELKRAFT BETREIBBARES ELEKTRISCHES ANTRIEBSSYSTEM



(57) Abstract: The invention relates to an electric drive system (1) which is operated by muscle-power, comprising a foot pedal (5) and a generator (6) which is connected mechanically to said foot pedal, an electric transmission (4) and comprising an electric control system (20) with a control programme (21) for the generator which can generate a load moment GM. If used in a vehicle (2), the generator of the drive system has a starting control (22) which is used to generate pedal resistance when at a standstill TW and a high starting moment MA for the foot pedal. If used in stationary training apparatus (3), the drive system has a motor operation control (23) with a bi-directional converter (31) which can also be used to operate the generator as a motor.

WO 00/59773 A



- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 12. Juli 2001
- (48) Datum der Veröffentlichung dieser berichtigten Fassung: 2. August 2001
- (15) Informationen zur Berichtigung: siehe PCT Gazette Nr. 31/2001 vom 2. August 2001, Section II

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 00/59773 PCT/CH00/00189

Mit Muskelkraft betreibbares elektrisches Antriebssystem

Die vorliegende Erfindung betrifft ein mit Muskelkraft betreibbares elektrisches Antriebssystem für ein Fahrzeug und/oder ein stationäres Trainingsgerät gemäss Oberbegriff von Patentanspruch 1.

Aus der EP 0784008 ist beispielsweise ein derartiges Antriebssystem bekannt in einem Fahrrad mit einem Tretpedal und einem mechanisch mit dem Tretpedal verbundenen Generator sowie mit einer elektrischen Transmission zu einem steuerbaren Fahrmotor als elektrischem Verbraucher. Diese bekannten Antriebssysteme mit elektrischer Transmission weisen jedoch noch entscheidende Nachteile auf. So ist insbesondere auch das Anfahren bzw. das Antreten des Pedals aus dem Stillstand nicht gelöst, indem der Fahrer zuerst praktisch ins Leere tritt, d.h. das Tretpedal bietet beim Antreten zuerst praktisch keinen Widerstand, bis der Generator auf genügend hohe Tourenzahlen beschleunigt ist. Dieses absolut ungewohnte Fehlen eines Pedalwiderstandes beim Antreten bildet ein grosses Risiko. Es kann dazu führen, dass der Fahrer das Gleichgewicht verliert und mit seinem Fahrrad stürzt, überdies kann damit auch die sofort beim Anfahren benötigte hinreichende Anfahrleistung mit dem Generator nicht erzeugt werden und schliesslich widerspricht diese bisherige, normale Generatorcharakteristik auch jedem gewohnten Fahrgefühl, das ein Fahrer ganz selbstverständlich von einem mechanischen Pedalantrieb erwartet. D.h. das Anfahrverhalten dieser bisher bekannten elektrischen Antriebe entspricht in keiner Weise einer ergonomisch erforderlichen Charakteristik und es steht auch in krassem Gegensatz zum gewohnten Anfahrverhalten bei mechanischen Pedalantrieben.

Die bekannten elektrischen Antriebssysteme sind andererseits aber auch nicht geeignet zur Anwendung in Trainingsgeräten, indem für den Generator gegenüber rein mechanisch betriebenen Trainingsgeräten ein zusätzlicher Aufwand erforderlich ist, ohne dass damit schon wesentliche Verbesserungen des Nutzens bzw. eine wesentliche Erweiterung der Anwendungen erreicht würden. Ein sehr grosser Nachteil bisheriger Trainingsgeräte besteht vor allem darin, dass damit nur eine sehr beschränkte einseitige Betätigung möglich ist, so dass das stationare Training rasch langweilig wird und solche Trainingsgeräte deshalb nach anfänglicher Benützung nur noch selten oder gar nicht mehr eingesetzt werden. Es wäre daher eine sehr wichtig Aufgabe, Trainingsgeräte attraktiver, vielseitig verwendbar und unterhaltsamer auszubilden, so dass sie mehr und regelmässig benützt würden und dass damit auch ein universellerer Einsatz möglich wäre.

Es ist deshalb Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein elektrisches Antriebssystem zu schaffen, welches sowohl in Fahrzeugen als auch in stationären Trainingsgeräten einsetzbar ist und das beim Einsatz in Fahrzeugen ein günstiges ergonomisches, der bisherigen Erfahrung und Gewöhnung entsprechendes Anfahrverhalten aufweist und das beim Einsatz in Trainings- und Therapiegeräten verschiedene, universellere Betriebsarten ermöglicht, wobei insbesondere auch exzentrisches Training und reine Bewegungstherapie möglich sein sollen.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein erfindungsgemässes Antriebssystem gemäss Patentanspruch 1. Die abhängigen Ansprüche betreffen vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung mit besonders günstigem und ergonomischem Anfahrverhalten und mit universeller Einsetzbarkeit für beliebige Trainingsarten sowie Ausführungsvarianten, welche besondere Vorteile bezüglich einfacher Herstell-

PCT/CH00/00189

WO 00/59773

barkeit sowie weiterer Anwendungen und Therapiearten aufweisen.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen im Zusammenhang mit den Figuren weiter erläutert. Dabei zeigt

3

- Fig. 1 ein Schema eines erfindungsgemässen Antriebssystems für Fahrzeuge und/oder stationäre
 Trainingsgeräte,
- Fig. 2 das Generatormoment in Funktion des Pedal-Drehwinkels beim Anfahren,
- Fig. 3 das Generatormoment in Funktion der Tretfrequenz,
- Fig. 4 einen zeitlichen Verlauf der Tretfrequenz beim Anfahren,
- Fig. 5 das Generatormoment in Funktion der Geschwindigkeit.
- Fig. 6 das Generatormoment in Funktion der Tretfrequenz im Motorbetriebsmodus für exzentrisches Training,
- Fig. 7 ein Fahrrad mit Antriebs-Modulen,
- Fig. 8 ein Mehrspurfahrzeug mit Antriebsschwinge,
- Fig. 9 schematisch ein Antriebssystem mit Modulen,
- Fig. 10 einen Generator mit Kurzschluss-Anfahrschaltung,
- Fig. 11 ein flaches Pedal-Generator-Modul.

Fig. 1 zeigt ein erfindungsgemässes elektrisches Antriebssystem 1 für Fahrzeuge und/oder stationäre Trainingsgeräte mit einem Tretpedal 5 als muskelkraftbetriebene Antriebsvorrichtung und einem mechanisch mit dem Tretpedal verbundenen Generator 6 sowie mit einer elektrischen Transmission 4 vom Generator 6 zu einem elektrischen Verbraucher 10 und/oder zu einem Antriebsmotor 11 sowie mit einer elektrischen Steuerung 20. Die elektrische Steuerung 20 weist ein Steuerprogramm 21 des Generators 6 auf, mit dem ein Gegenmoment GM am Generator, bezogen auf die VorwärtsTretrichtung v, erzeugt werden kann. Wobei das Antriebssystem, eingesetzt in einem Fahrzeug 2 (z.B. Fig. 7 und

8), eine Anfahrsteuerung 22 des Generators 6 aufweist, mit welcher ein bei Betätigung des Tretpedals 5 aus dem Stillstand heraus unmittelbar auftretender Tretwiderstand TW erzeugt wird und womit ein hohes Anfahrwiderstandsmoment MA am Tretpedal erzeugt wird beim Anfahren aus dem Stillstand, bis eine minimale Fahrgeschwindigkeit Vmin bzw. eine normale Tretfrequenz f erreicht wird, wie mit den Fig. 2 bis 5 weiter dargestellt wird. Für den Einsatz in einem stationären Trainingsgerät 3 weist das Antriebssystem 1 als Gegenmoment GM eine Motorbetriebssteuerung 23 mit einem bidirektionalen Wandler 31 auf, mit welchen der Generator 6 auch als Motor betreibbar ist, mit steuerbarer Ein- und Auskuppelung von elektrischer Leistung, insbesondere auch für exzentrisches Training. Dies wird anhand von Fig. 6 im folgenden weiter erläutert. Fig. 1 zeigt weiter ein Übersetzungsgetriebe 7 zwischen Tretpedal 5 und Generator 6 und einen durch ein Programm der Steuerung 20 sperrbaren Freilauf 42 oder eine schaltbare Kupplung 43. Tretpedal und Generator können als separate Baueinheit ein Pedal-Generator-Modul 8 bilden. Zur Anwendung in Fahrzeugen 2 kann der Motor 11 ein Untersetzungsgetriebe 12 zu einem Antriebsrad 19 aufweisen, welche ebenfalls als separate Baueinheit, d.h. als Motor-Modul 18, ausgebildet sein können. Als elektrische Verbraucher 10 weist ein Fahrzeug auch einen Akku als Speicher 14 und/oder einen Super-Cap (super capacitor) 15 auf für besonders rasche Entladungsvorgänge bei hohem Motorleistungsbedarf und für rasches Aufladen bei elektrischem Rekuperations-Bremsen. Bei der Anwendung in stationaren Trainingsgeräten können weitere elektrische Verbraucher, z.B. elektrische Bremsen, aber auch mechanische Bremsen 45 und mechanische Speicher 46 im konzentrischen Trainingsbetrieb zur Abführung der am Tretpedal erzeugten Energie dienen. Sensoren und Messwertgeber 37, z.B. am Tretpedal 5, am Generator 6, am Motor 11 und am Antriebsrad 19 sowie an weiteren Komponenten des Antriebssystems sind mit der Steuerung 20

WO 00/59773 PCT/CH00/00189

5

verbunden und dienen zur Überwachung und Steuerung des Betriebs. Dazu sind Betriebsprogramme 24 für Trainingsgeräte sowie Fahrprogramme 25 zur Anwendung in Fahrzeugen in der Steuerung 20 enthalten. Ein Eingabe- und Anzeigegerät 30 dient zum Wählen von Fahr- und Betriebsprogrammen sowie zum Anzeigen von Fahr- und Betriebsdaten, welche in einem internen Datenspeicher 29 gespeichert sein können. Ein Interface 35 zum Anschluss an externe Geräte 38, z.B. an einen PC, dient der weiteren Steuerung, Programmierung und Auswertung. Ein Netzanschluss 36 kann zum Laden von elektrischen Speichern 14, 15 wie auch, beim exzentrischen Training, zum Antrieb des Generators 6 als Motor eingesetzt werden.

Je nach Anwendung können auch zusätzliche Energiequellen 48 angeschlossen werden, z.B. eine leichte Benzinmotor-Generator-Einheit als "range extender" oder zusammen-legbare Solarzellen.

Bei bisherigen Pedal-Generatorantrieben mit elektrischer Transmission ist im Stillstand praktisch kein Tretwiderstand spurbar und das Widerstandsmoment des Generators beim Antreten ist sehr klein bis eine genügende Tretfrequenz erreicht ist, d.h. der Fahrer tritt beim Anfahren zuerst einmal ins Leere (Kurve 70, Fig. 3). Demgegenüber erwartet ein Benutzer bei jedem mit Muskelkraft betriebenen mechanischen Pedalantrieb und im speziellen bei einem Fahrrad (mit oder ohne elektrischer Übertragung) jedoch einen Stillstands-Tretwiderstand und ein hohes Anfahrmoment aus dem Stillstand heraus, so dass schon die erste halbe Umdrehung, d.h. von einer oberen in eine untere Pedalstellung, ein hohes Widerstandsmoment aufweist. Dies ist doppelt notwendig für Normalfahrräder mit aufrechter Sitzposition, damit sich ein Benutzer beim Anfahren auf das Pedal abstützen kann und das Antreten aus dem Stillstand des Fahrrads bis zu einer minimalen stabilen Fahrgeschwindigkeit Vmin von z.B. 2 m/sec mit

miv grossem Anfahrwiderstand rasch und mit spürbarer Υf Be thleunigung durch das Treten erfolgen kann. Sonst besteht die Gefahr, dass der Fahrer vom Pedal abrutscht bzw. sturzt. Ein spurbarer, hinreichend grosser Anfahrwiderstand wird jedoch nicht nur für Normalfahrräder (nach Fig. 7) erwartet und gefordert. Auch für Liegefahrrad-Positionen bzw. Mehrspurfahrzeuge (Fig. 8), bei denen keine Kippgefahr besteht, wird beim Anfahren aus dem Stillstand mit mechanischen Muskelkraftantrieben im Prinzip die gleiche Charakteristik erwartet, d.h. ein genügend hohes Widerstandsmoment MA muss spürbar sein. Im Prinzip muss damit auch die fehlende direkte Kopplung des Pedals 5 mit dem Antriebsrad 19 (da die Fahrradkette ja durch die elektrische Transmission 4 ersetzt wurde) erfindungsgemäss durch einen angemessenen Tretwiderstand TW und ein hohes Anfahrmoment MA substituiert werden. Damit kann auch das gewohnte und erwartete ergonomische Fahrradgefühl erzeugt werden. Dies wird anhand der Fig. 2 - 5 weiter ausgeführt.

Fig. 2 zeigt den Verlauf des durch den Generator 6 am Tretpedal erzeugten Widerstandsmoments M in Funktion des Drehwinkels am Pedal. Mit W1 wird der Pedalwinkel bezogen auf den oberen Totpunkt des Muskelkraftantriebs als fester Nullpunkt (W1 = 0°) bezeichnet (vergleiche Fig. 7 und 8). Der Tretwinkel W bezieht sich dagegen auf das Antreten bzw. Anfahren mit W = 0. Vorausgesetzt wird, dass mit genügend Kraft bzw. Moment und Winkelbeschleunigung angefahren wird. Gemäss Kurve M(W) ist der Generator so ausgelegt und gesteuert, dass sehr rasch ein relativ hoher Tretwiderstand TW und anschliessend ein hohes Widerstandsmoment MA erreicht wird, d.h. z.B. innerhalb von 0.1 rad bzw. von wenigen Grad, z.B. 5° - 8°, und dass dieser Sollwert des Anfahrmoments MA auch im weiteren Verlauf des Anfahrens nicht unterschritten, sondern zunehmend übertroffen wird. In der Fig. 2 ist als Beispiel ein hoher Soll-Wert MA1 von z.B. 60 Nm für den Betrieb in

Normalfahrrädern (nach Fig. 7) und ein tieferer Wert MA2 von z.B. 30 Nm für Drei- oder Vierradfahrzeuge gemäss Fig. 8 angegeben, vorzugsweise beträgt das Anfahrmoment MA, am Pedal mindestens 20 - 40 Nm für Mehrspurfahrzeuge und z.B. mindestens 40 - 60 Nm für Normalfahrräder. Entsprechend kann auch der Tretwiderstand TW z.B. auf mindestens 150 - 300 N bzw. 300 - 400 N eingestellt sein.

Dies ergibt nach Fig. 3 einen Momentenverlauf M(f) (inklusive Gegenmoment GM) am Tretpedal 5, welcher beim Antreten aus dem Stillstand sehr rasch, z.B. schon bei einer Tourenzahl von 10 U/min (rpm) mindestens auf den eingestellten Sollwert des Anfahrmoments MA1 bzw. MA2 ansteigt und womit auch der gewünschte Tretwiderstand TW auftritt. Nach dem Anfahren bei Normalfahrt wird meist mit wesentlich tieferem mittlerem Tretmoment M gefahren, z.B. mit 10 - 20 Nm bei 60 rpm. Im Bereich der normalen Tretfrequenz von z.B. 50 - 100 rpm steigt dann das Generatormoment M in Funktion der Tretfrequenz f vorzugsweise deutlich an, so dass mit steigender Tretfrequenz am Generator eine überproportionale Leistungserhöhung resultiert. Das Steuerprogramm 21 des Generators bzw. die Fahrprogramme 25 können mit Vorteil eine Stufenumschaltung aufweisen, welche im Prinzip einer vielstufigen mechanischen Gangschaltung ähnlich ist. Dabei können beispielsweise verschiedene enggestufte Leistungsstufen von 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180, 200 W (Muskelkraftleistung) usw. einstellbar sein, bezogen auf eine bestimmte Normaltourenzahl von z.B. 70 rpm, entsprechend den Kurvencharakteristiken M60 ... M120 ... M180 für Normalfahrt. Im Gegensatz zu einem mechanischen Gangwechsel können diese elektrischen Stufen gleichmässig optimal abgestuft werden und das elektrische Umschalten zwischen den Stufen erfolgt unterbrechungsfrei und ausgeglichen. Diese Momentencharakteristik M(f) kann je nach Art und vorgesehenem Einsatz des Fahrzeugs, wie auch der Benützer-Präferenz entsprechend, in weiten Bereichen eingestellt bzw. programmiert

werden. So können u.a. der Normaltretbereich, der Anstieg des Moments im Tretbereich, d.h. die Charakteristik, und die Anzahl und Höhe der verschiedenen Leistungsstufen gewählt bzw. eingestellt werden. Beispielsweise kann ein flacherer Anstieg, im Normalfall ein mittlerer Anstieg etwa gemäss Kurve M180 oder auch ein relativ steiler Anstieg gemäss Kurve M180' gewählt werden. Überdies wird die Generatorsteuerung so ausgelegt, dass der Bereich des maximalen Wirkungsgrads des Generators dem gewählten Normalbereich der Tretfrequenz entspricht, um damit beim Fahren praktisch immer die bestmögliche Leistungsausbeute zu erreichen. Der Normal-Tretbereich liegt wie erwähnt ca. zwischen 50 – 100 rpm, für sehr sportliche Fahrer eher höher, z.B. zwischen 70 und 100 rpm, und für Normalfahrer eher tiefer, z.B. zwischen 50 und 80 rpm.

Die Kurven 70 zeigen demgegenüber einen Momentenverlauf M eines bisherigen Generator-Antriebs in Fig. 3 und 6, in Abhängigkeit von Winkel W bzw. Tretfrequenz f, wie dies z.B. aus der EP 0784008 bekannt ist. Die Differenz zwischen den beiden Momentenkurven entspricht dem Gegenmoment GM. Bei diesen bisherigen Antrieben ist (ohne Gegenmoment) gemäss Kurve 70 das Widerstandsmoment des Generators anfangs beim Anfahren aus dem Stillstand sehr klein und erreicht erst spät, d.h. nach dem Anfahren, genügend hohe Werte. Ergonomisches und sicheres Anfahren ist hier nicht möglich. Denn das Pedal fällt anfangs mindestens beim ersten Niedertreten eines Pedals praktisch ohne spürbaren Widerstand durch, z.B. über einen Winkel W von 1 bis 2 rad (60° bis 120°), was einen Velofahrer das Gleichgewicht verlieren lässt, so dass er stürzen kann.

Fig. 2 zeigt als Weiterbildung der Erfindung auch einen Momentenverlauf M1(W1), wobei das Widerstandsmoment M1 in Phase mit dem Pedalwinkel W1 moduliert ist. Dabei ist das Widerstandsmoment M1 z.B. in den oberen und unteren Pedaltotpunkten mit W1 = 0° und 180° minimal und dazwischen bei

W1 = 90° und 270° wird das Maximum erreicht, d.h. da wo auch die ebenfalls eingezeichneten tangentialen Pedal-kräfte F minimal bzw. maximal sind. M1 kann auch phasenverschoben moduliert sein, z.B. mit einem Minimum bei W1 = 5° und 185° Dieser Modulationsanteil MM kann ebenfalls gewählt bzw. eingestellt werden und z.B. kann MM = 30 - 60% des Maximalwerts von M1 betragen. Auch mit dieser Modulation von M1 kann das gewohnte Fahr- und Tretgefühl erzeugt werden. Der gewohnte gleichmässige Rundlauf wie bei einem rein mechanischen Tretantrieb wird einerseits durch die Massenträgheit des Pedal-Generator-Moduls 8 und anderseits durch diese mögliche zusätzliche Modulation M1(W1) erreicht.

Fig. 4 illustriert das erfindungsgemässe ergonomische und sichere Anfahrverhalten mittels einer Darstellung, des zeitlichen Verlaufs der Tretfrequenz f(t). Beim Antreten aus dem Stillstand (bei W = 0, f = 0) mit einer hinreichend grossen Betätigungskraft F bzw. Anfahrmoment M am Pedal 5 steigt die Frequenz f gemäss Kurve f1(t) gleichmāssig an bis die normale Tretfrequenz nach z.B. 1 - 3 sec erreicht ist. Wesentlich ist, dass dabei die Anfahrwinkelbeschleunigung b = Df/Dt begrenzt ist. Durch die Generatorsteuerung (20.1, 21) wird eine maximale Beschleunigung bmax von beispielsweise 3 - 5 rad/sec² vorgegeben oder eingestellt (für ein Betätigungsmoment M von z.B. 50 Nm). Vorzugsweise beträgt diese maximale Beschleunigung bmax z.B. 4 rad/sec² (im Mittel z.B. über eine 90°-Drehung des Pedals). Entsprechend der gewünschten Anwendung kann z.B. ein hohes Anfahrwiderstandsmoment MA1 (siehe Fig. 2 und 3) mit einer sehr geringen maximalen Beschleunigung von bmax = 3 rad/sec² oder ein tieferes Anfahrmoment MA2 entsprechend z.B. einer bmax von 5 rad/sec2 eingestellt werden. Eine normale Tretfrequenz von z.B. 60 rpm (entsprechend ca. 6 rad/sec) wurde damit erst nach ca. 1.2 - 2 sec erreicht. Nach dem Anfahren, im normalen Fahrzustand, kann, wie zu Fig. 3 erläutert, vorzugsweise

zwischen verschiedenen Fahrstufen umgeschaltet werden, was beispielsweise in der Funktion f2(t) dargestellt ist, mit einem Umschalten von der Charakteristik M120 auf die Charakteristik M100, was einem Herunterschalten entspricht. Dieses elektrische Umschalten erfolgt beim Weitertreten mit konstanter Kraft und ohne Unterbrechung oder Schaltpausen.

Eine weitere Darstellung des Anfahrens, vor allem für Normalfahrräder, illustriert Fig. 5, wo der Momentenverlauf M(V) in Funktion der Geschwindigkeit V gezeigt wird. Daraus ist auch ersichtlich, dass ab Geschwindigkeit 0 beim Start sofort ein genügend hohes Anfahrwiderstandsmoment MA erreicht werden muss. Dies nicht nur aus Stabilitäts- und Ergonomie-Gründen, sondern auch, um mit dem Generator sofort eine dem hohen Moment M entsprechende hohe Anfahrleistung zur raschen Beschleunigung des Fahrzeugs auf eine minimale stabile Fahrgeschwindigkeit Vmin zu liefern. Dazu kann unterstützend auch Batteriestrom eingesetzt werden. Diese beträgt bei einem Fahrrad z.B. 2 - 3 m/sec. Nach dem Anfahren, d.h. im normalen Fahrbetrieb, wird meist mit wesentlich tieferem Pedalmoment M gefahren, z.B. mit 15 Nm entsprechend einer Tretleistung von ca. 100 W bei 60 rpm. Ohne diese erfindungsgemässe Generatorsteuerung müsste ein Fahrrad zuerst im wesentlichen nur mit Energie aus einer Batterie auf die Minimalgeschwindigkeit Vmin beschleunigt werden, während der Fahrer zuerst ins Leere pedalen würde, wie Kurve 70 in Fig. 2 darstellt. Dies wäre ergonomisch und energetisch widernaturlich und absolut unsinnig. Es wurde auch ein so schlechtes und unsicheres Fahrgefühl ergeben, dass dafür wohl kaum Anwender und Käufer gefunden werden könnten.

Das zu den Fig. 2 - 5 beschriebene erfindungsgemässe ergonomische Anfahrverhalten ist natürlich in erster Linie zur Anwendung des Antriebssystems in Fahrzeugen erforderlich. Bei stationären Trainings- und Rehabilitations-

WO 00/59773 PCT/CH00/00189

11

geräten, wo keine Kippgefahr für den Fahrer besteht und keine hinreichende Anfahrbeschleunigung erreicht werden muss, ist diese gewohnte ergonomische Anfahrcharakteristik eines Muskelkraftantriebs wohl erwünscht, jedoch nicht unbedingtes Erfordernis. Damit ein elektrischer Generator-Antrieb hier Sinn macht, müssen dessen Anwendungsbereiche im Vergleich zu bekannten einfacheren, rein mechanischen Geräten wesentlich weiter und attraktiver sein. Dies wird anhand von Fig. 6 erläutert, welche verschiedene mögliche Betriebsarten des Generatorantriebs zeigt. Hier ist der Momentenverlauf M(f) in Funktion der Tretfrequenz f in beiden Richtungen dargestellt (v = Vorwärts-Tretrichtung mit Frequenz +f und r = Rückwärts-Tretrichtung mit Frequenz -f). Dabei ist der Generator im Generatorbetrieb, d.h. mit Widerstandsmoment +M (für konzentrisches Training gemäss Kurven Gv, Gr) wie auch als Motor mit Moment -M (für exzentrisches Training gemäss Kurven Ev, Er).

Die Kurve Gv entspricht dem normalen Generatorantrieb in Fahrzeugen, der jedoch natürlich auch auf einem stationären Trainingsgerät, z.B. mit wählbaren Fahrprogrammen 25, ausgeführt werden kann. D.h. ein Fahrzeug, z.B. ein Fahrrad, aber auch ein leichtes Dreirad kann sowohl als Fahrzeug eingesetzt werden wie auch als stationäres Trainingsgerät. Ein Fahrrad kann so bei schlechtem Wetter z.B. im Hause aufgebockt werden und damit können dann beliebige Fahrprogramme gefahren werden (Fig.7). Der Generator kann im Prinzip auch rückwärts betrieben werden gemäss Kurve Gr (konzentrisches Training mit Rückwärtstreten).

Nach Fig. 6 wird der Generatorantrieb im Prinzip für 4-Quadrantenbetrieb ausgelegt (Gv, Gr, Ev, Er), wobei das Gegenmoment GM in den Quadranten Gv und Er erzeugt wird. Im einfachsten Fall wird der Generator, als Motor betrieben, zur Bewegungstherapie gemäss den Kurven Br, Bv in beiden Richtungen r und v eingesetzt. Dies dient nur

zum Bewegen von Gliedern (Beine, Arme oder Rumpf) im wesentlichen ohne Einsatz von Muskelkraft, z.B. zur Rehabilitation der Bewegungsfähigkeit. Der Betrieb des Generators 6 erfolgt durch den bidirektionalen Wandler 31 bzw. die Generatorsteuerung 20.1 und das Generatorsteuer-programm 21. Ausgehend von der reinen Bewegungstherapie gemäss Kurven Br, Bv kann die eingesetzte bremsende Muskelkraft beliebig gesteigert werden durch einstellbaren und auch programmierbaren Momentenverlauf -M gemäss den Kurven Er und Ev. Es können somit beliebig wählbare und steuerbare Exzentrikprogramme gefahren werden.

Anstelle eines Pedal-Kubelantriebs können natürlich auch andere Arten von Muskelkraftantrieben in analoger Weise eingesetzt werden, z.B. Linearantriebe, Ruderantriebe usw., welche mittels Bein-, Arm- oder Rumpfbewegungen angetrieben werden. Vor allem für Therapieanwendungen kann dabei die Geometrie des Muskelkraftantriebs auch einstellbar ausgebildet sein. Dabei kann sowohl die Auslenkung L der Antriebsbewegung (L entspricht z.B. dem Radius einer Pedalkurbel, Fig. 1, 11) als auch die Position des Benutzers relativ zum Antrieb einstellbar sein. So können die Bewegungsamplituden L für Therapie und Training variierbar sein (Fig. 11). Als ein weiteres Sicherheitselement, z.B. für exzentrisches Training, kann eine Charakteristik Er, Ev so gesteuert sein, dass die motorische Bewegung des Pedalgenerators sofort gestoppt wird, um Verletzungen zu vermeiden, wenn der Benutzer vom Pedal abrutscht bzw. seine Muskelkraftbremsung plötzlich aussetzt. Dazu wird ein passender Sensor 37 eingesetzt, welcher die Kraftanderung detektiert.

Beim exzentrischen Training Er, Ev können relativ hohe Muskelkräfte und Leistungen eingesetzt werden mit wesentlich geringerer Kreislaufbelastung im Vergleich zu konzentrischem Training. D.h. die gleiche Motorleistung des Generators zu bremsen ist viel weniger anstrengend als diese zu leisten (im Prinzip entspricht dies der Erfahrung, dass eine Treppe hochzusteigen viel anstrengender ist als mit gleicher Geschwindigkeit hinunter zu laufen). Deshalb bildet das exzentrische Training (neben dem athletischen Training) vor allem in der kardiovaskulären Therapie einen ganz grossen Vorteil bzw. eröffnet neue und wesentlich bessere Therapiemöglichkeiten.

Fig. 7 zeigt ein Normalfahrrad mit einem aus Modulen bestehenden erfindungsgemässen Antriebssystem 1. An einem Chassis 53 mit einem Sitz 52 ist ein Pedal-Generator-Modul 8 als Baueinheit befestigt, welches hier aus einem Tretpedal 5, einem Zahnriemengetriebe 7.1, allfällig einem sperrbaren Freilauf 42 und einem Generator 6 besteht. Die elektrische Steuerung 20 wie auch die elektrischen Speicher 14 bzw. mit Vorteil auch ein Super cap 15 und ein Eingabe- und Anzeigeelement 30 können ebenfalls als separierbare Module oder Baueinheiten am Chassis befestigt sein. Die elektrische Transmission 4 liefert die benötigte Energie an einen Antriebsmotor 11a, welche hier im Hinterrad 19 z.B. als Radnabenmotor ausgebildet ist. Um optimale Wirkungsgrade der Antriebsmotoren zu erreichen, können z.B. auch zwei unterschiedlich ausgelegte Motoren 11a und 11b je für einen höheren und einen tieferen Geschwindigkeitsbereich vorgesehen sein, was hier mit einem möglichen zusätzlichen Motor 11b im Vorderrad angedeutet ist, oder es kann auch ein Motor mit umschaltbaren Wicklungen eingesetzt werden, welche für unterschiedliche Geschwindigkeitsbereiche optimiert sind.

Ein solches Fahrrad kann zusätzlich auch als stationäres Trainingsgerät im Hause eingesetzt werden, z.B. fixiert auf einer Trainingsstütze 56. Falls diese eine Bremsrolle 57 aufweist, so können auch Fahrprogramme mit Motor 11a absolviert werden oder es kann auch direkt ein elektrischer Verbraucher 10 zugeschaltet werden.

Fig. 7 zeigt auch eine zusätzliche mögliche Variante, um einen Stillstands-Tretwiderstand TW und für ganz wenige Umdrehungen ein hohes Anfahrmoment MA zu erzeugen. Dies in Form eines rückspulbaren Seilzugs 41 zwischen dem Tretpedal 5 und dem Antriebsrad 19. Der Seilzug kann z.B. 3 bis 5 Windungen am Tretpedal bzw. 2 - 3 Windungen am Rad 19 aufweisen. Im Gegensatz zu einem herkömmlichen Kettenantrieb kann ein solcher Hilfsseilzug 41 mit nur einem Strang, welcher umlenkbar ist und keine Schmierung erfordert, auch sehr einfach ausgebildet sein. Beim Anfahren ist der Seilzug auf das Rad 19 rückgespult, wird anschliessend für maximal 3 Umdrehungen auf das Tretpedal aufgewickelt, dann entkoppelt und wieder zurückgespult. Beim nächsten Anfahren kann der Seilzug 41 dann wieder eingekoppelt werden.

Fig. 8 zeigt ein Beispiel eines zweiplätzigen Mehrspurfahrzeugs mit zwei Vorderrädern und einem oder zwei Hinterrädern 19. Das Antriebsmotor-Modul 18 ist als Antriebsschwinge 54 ausgebildet mit einem Motor 11, z.B. einem Zahnriemen oder einer Kette als Untersetzungsgetriebe 12 und allfällig einem schaltbaren Freilauf oder einer Kupplung (43). Für einen Fahrer 60 und einen Beifahrer ist je ein Liegesitz 52 vorgesehen, womit die weit vorn angeordneten Pedal-Generator-Module 8.1, 8.2 je für Fahrer und Beifahrer mit flacher Beinstellung angetrieben werden. Der Nullpunkt des Pedalwinkels W1 = 0 (d.h. der obere Totpunkt) liegt hier entsprechend flach, während er beim Normalfahrrad von Fig. 7 im wesentlichen nach oben gerichtet ist. Die Modulbauweise ermöglicht es, jedem Fahrzeuginsassen eines mehrplätzigen Fahrzeugs einen eigenen Pedalgenerator 8.1, 8.2 zuzuordnen und diese je nach Bedarf auch wieder auszubauen. In einer Ausführung als Vierradfahrzeug können auch zwei separate Motor-Module 18.1, 18.2 zum Antrieb der Hinterräder 19 vorgesehen sein.

WO 00/59773 PCT/CH00/00189

15

Dies wird in der schematischen Darstellung der Modulbauweise nach Fig. 9 gezeigt. Es können ein, zwei oder auch mehrere Pedal-Generator-Module 8.1, 8.2 und ebenso ein oder mehrere Motor-Module 18.1, 18.2 je nach Art und Einsatz des Fahrzeugs bzw. nach Benutzerwünschen eingesetzt werden. Dieses Modulkonzept ermöglicht eine rationelle und kostengünstige Fertigung für eine Vielzahl von Anwendungen. Die Pedal-Generator-Module 8 und die Motor-Module 18 können dabei wahlweise auch je die direkte Generatorsteuerung 20.1 bzw. Motorsteuerung 20.2 enthalten (sie sind jedoch Bestandteile der Gesamtsteuerung 20).

Vor allem in Fahrzeugen werden besonders leichte und effiziente Generatoren 6 und Motoren 11 eingesetzt, neben leichten Bürstenmotoren z.B. auch elektronisch kommutierte ("brushless") DC-Motoren und Generatoren. In einem Leichtmobil, welches keinen Exzentrikbetrieb benötigt, kann als besonders einfache und effiziente Ausführung ein einphasiger bürstenloser ("brushless") DC-Generator eingesetzt werden, welcher eine entsprechend einfachere Einphasen-Steuerung mit höherem Wirkungsgrad aufweist.

Bei der Anwendung des Antriebssystems 1 in einem stationären Trainingsgerät 3 können dem Tretpedal 5 und dem Generator 6 zur Abführung der erzeugten Pedalenergie im konzentrischen Training auch elektrische, mechanisch oder fluide Bremsen 45 wie Bremswiderstände, Wirbelstrombremsen, Reibungsbremsbeläge, Gas- und Flüssigkeitsdämpfungselemente oder mechanische Speicher 46 wie Federkraftspeicher oder Gas- und Flüssigdruckspeicher zugeordnet sein. Die benötigte Antriebsleistung des Generators im Motorbetrieb (nach Charakteristiken Er, Ev in Fig. 6) bei exzentrischem Training kann auch über einen Netzanschluss 36 bezogen werden. Natürlich kann auch abwechselnd mit konzentrischem Training Gv ein elektrischer Speicher 14 geladen und mit exzentrischem Training Er wieder entladen werden.

Fig. 10 zeigt eine besonders einfache Ausführungsvariante zur Erzeugung eines Stillstands-Tretwiderstands TW und eines genügend hohen Anfahrwiderstandsmoments MA am Tretpedal. Dazu wird der Generator 6 mittels eines elektrischen Schalters 33 direkt oder über Widerstände R, Kondensatoren C und Spulen L kurzgeschlossen. Der elektrische Schalter ist bei ausgeschalteter elektrischer Steuerung 20 geschlossen, so dass auch dann ein genügender Tretwiderstand TW auftritt. Durch kurzzeitiges Ein- und Ausschalten (Choppern) des elektrischen Schalters 33 während des Anfahrens aus dem Stillstand bis zu einer Betriebs-Tretfrequenz von z.B. 50 rpm kann das hohe Anfahrmoment MA erzeugt werden.

Zur Erzeugung eines Stillstands-Tretwiderstands schon bei einer Tretfrequenz f = 0 kann auch eine zusätzliche Stillstandsbremsung 71 (siehe Fig. 3), z.B. in Form einer mechanischen Bremse, eingesetzt werden, welche auch bei ausgeschalteter elektrischer Steuerung 20 wirksam ist und welche sofort nach Anfahren z.B. schon bei einer Tret-Frequenz f von wenigen rpm wieder gelöst wird.

Eine Stillstandsbremsung kann im Prinzip auch durch entsprechende Steuerung des Generators als Motor erzeugt werden, welche jedoch nur sehr kurz, z.B. von W = 0 bis 5° (Fig. 2) bzw. f = 0 bis 3 rpm (Fig. 3) wirksam ist.

Eine bevorzugte optimale Winkelstellung des Pedals zum Anfahren kann (wie bisher) durch Rückwärtstreten erreicht werden, z.B. mittels eines sperrbaren Freilaufs am Generator oder indem die Generatorsteuerung in Rückwärts-Tretrichtung r nur ein geringes Widerstandsmoment erzeugt. Als weitere Variante kann das Pedal auch langsam in eine bevorzugte, vom Benutzer programmierbare Anfahrstellung gebracht werden, wenn das System einige Zeit nicht benutzt

wurde, und/oder die Steuerung kann nach einiger Zeit in einen Ruhezustand übergehen.

17

In einem stromsparenden Ruhezustand kann die Elektronik auch die Pedalstellung überwachen.

Normalerweise wird das System mit einem Hauptschalter eingeschaltet, es kann aber auch ein selbsttätiges Hochfahren vorgesehen werden (autoboot), z.B. durch bewusstes Bewegen des Tretpedals als Information zum Aufstarten des Systems, wobei die Bewegung generatorisch Strom erzeugen und damit die Elektronik einschalten kann.

Fig. 11 zeigt ein Beispiel eines leichten, kompakten, flachen Pedal-Generator-Moduls 8 mit einem bürstenlosen Synchron-Motor mit Permanentmagneten auf einem Rotor 61 mit relativ grossem Durchmesser und einem Stator 62 an einem festen Modulgehäuse 63, welches auch die Planetenräder eines Planetengetriebes 7.2 trägt. Ein Aussenzahnrad 65 ist mit der Pedalkurbelachse 64 verbunden. Mit diesem einstufigen kompakten Getriebe können z.B. Übersetzungen von 7 - 10 von Pedal 5 auf den Generator 6 erreicht werden mit entsprechend hoher Momentenübersetzung. D.h. ein erforderliches Anfahrwiderstandsmoment MA von 50 Nm am Pedal erfordert bei 10:1 Übersetzung am Generator nur 5 Nm. Falls für eine besonders einfache Ausführung des Moduls 8 kein Übersetzungsgetriebe vorgesehen ist, so sollte der Motor sehr flach und mit grossem Durchmesser ausgebildet sein, um grössere Widerstandsmomente MA erreichen zu können. Ein (schaltbarer oder sperrbarer) Freilauf 42 kann zwischen Tretpedal 5 und Generator 6 ebenfalls integriert sein, z.B. am Aussenzahnrad 65 oder am Rotor 61. Als Beispiel einer einstellbaren Geometrie ist hier eine mögliche veränderbare Kurbellänge L, L' gezeigt.

Mit dem erfindungsgemässen Antriebssystem 1 können beim Einsatz in Fahrzeugen Fahrprogramme 25 verschiedenster Art

integriert sein, beispielsweise mit Charakteristiken-Schaltung nach Fig. 3 oder ein Parkprogramm zum Manövrieren bei niedrigen Geschwindigkeiten bis beispielsweise 5 km/h (auch wählbar), wo die Fahrgeschwindigkeit des Fahrzeugs direkt mit der Pedalgeschwindigkeit elektrisch proportional gekoppelt ist, so dass man also mit der Pedalbewegung vorwärts und rückwärts genau so manövrieren kann wie mit einer festen mechanischen Transmission. Als weiteres wichtiges Beispiel kann z.B. auch ein Kraftverstärkungs-Fahrprogramm gewählt werden, bei welchem proportional zur am Tretpedal abgegebenen Muskelleistung eine zusätzliche elektrische Leistung aus dem elektrischen Speicher 14 in den Motor geleitet wird. Dieser Kraftverstärkungsfaktor kann auch wählbar ausgebildet sein, so dass z.B. für Überholvorgänge oder an Steigungen ein höherer Verstärkungsfaktor einstellbar ist. Der Faktor kann auch negativ sein, so dass z.B. nur 80% der Pedalleistung zum Fahren und 20% zum Laden der Batterien eingesetzt werden. Mittels verschiedener Sensoren 37 an Tretpedal, Generator, Motor und Antriebsrad können eine Vielzahl von Daten erfasst bzw. auch Parameter für die Fahrprogramme eingegeben werden. Solche Sensoren und Messwertgebern (Fig. 1) können z.B. Richtungssensoren, Positions- und Drehwinkelgeber, Frequenz-, Leistungs- und Momentsensoren usw. sein. Damit können eine Vielzahl von Betriebsdaten wie Muskelkraft und Motorleistung, Geschwindigkeiten, Wirkungsgrade, Fahrwiderstand, Energiebilanz usw. laufend erfasst und z.B. in einem internen Speicher 29 gespeichert werden. Der Datenspeicher 29 kann auch abnehmbar ausgeführt sei. Dazu kann z.B. eine handelsübliche elektronische Taschenagenda eingesetzt werden, welche nicht nur herkömmliche Tachodaten wie Geschwindigkeit, Strecke etc. in Funktion der Fahrzeit aufzeichnet, sondern auch Tretleistung, Tretfrequenz und allfällig Herzfrequenz. Angekoppelt an einen Computer kann die Taschenagenda diese Daten abgleichen, z.B. als Trainingstagebuch. Mit einem abnehmbaren Datenspeicher kann

14

überdies eine Schliessfunktion durch Wegnahme bewirkt werden, wie auch eine Einschaltfunktion durch Aufstecken eines externen Datenspeichers 29. Im stationären Training können analog verschiedene Betriebsprogramme 24 oder stationäre Fahrprogramme einstellbar und wählbar sein. Eine externe Schnittstelle 35 dient zur Ausgabe von Fahrund Betriebsdaten an ein externes Gerät 38, die anschliessend z.B. an einem PC ausgewertet und dargestellt werden können. Oder es kann auch ein Betriebsprogramm kombiniert mit einem Videospiel oder einer Videodarstellung einer Fahrstrecke abgespielt und gefahren werden.

Es ist auch möglich, selber Fahrstrecken zu programmieren und z.B. eine definierte Teststrecke in der Anwendung als Trainingsgerät nach verschiedenen Kriterien optimal zu fahren, z.B. möglichst rasch, mit optimalem Wirkungsgrad oder optimaler Energiebilanz (Muskelenergie, Motorenergie, Speicherkapazität und Fahrleistung).

Im Rahmen dieser Beschreibung werden die folgenden Bezeichnungen verwendet:

	_	
1	elektrisches Antriebssystem	
2	Fahrzeug	
3	stationāres Trainingsgerāt	
4	elektrische Transmission	
5	Tretpedal (muskelkraftbetrieber	
	Antriebsvorrichtung)	
6	Generator	
7	Generatorgetriebe	
7.1	Zahnriemengetriebe	
7.2	Planetengetriebe	
8	Pedal-Generator-Modul	
10	elektrischer Verbraucher	
11	Antriebsmotor	
11a, 11b	unterschiedliche Antriebsmotoren	
12	Motorgetriebe	

elektrischer Speicher

15	Super cap		
18	Motor-Modul		
19	Rad, Antriebsrad		
20	elektrische Steuerung		
20.1	Generatorsteuerung		
20.2	Motorsteuerung		
21	Steuerprogramm des Generators		
22	Anfahrsteuerung		
23	Motorbetriebssteuerung von 6		
24	Betriebsprogramme		
25	Fahrprogramme		
29	Datenspeicher		
30	Eingabe- und Anzeigegerät		
31	bidirektionaler Wandler		
33	elektrischer Schalter an 6		
35	Interface für externe Anschlüsse		
36	Netzanschluss		
37	Sensoren, Messwertgeber		
38	externes Gerāt		
41	rückspulbarer Seilzug		
42	sperrbarer Freilauf		
43	schaltbare Kupplung		
45	Bremsen		
46	mechanische Speicher		
48	zusātzliche Energiequellen		
52	Sitz		
53	Chassis		
54	Antriebsschwinge		
56	Trainingsstütze		
57	Bremsrolle		
60	Fahrer		
61	Rotor		
62	Stator		
63	Gehāuse		
64	Achse		
65	Aussenzahnrad		
70	bisheriger Momentenverlauf		

PCT/CH00/00189 WO 00/59773

21

Stillstandsbremsung 71 V, Vmin Geschwindigkeit Tretfrequenz von 5 £ b, bmax Beschleunigung von f GM Gegenmoment Stillstands-Tretwiderstand TW M,M1,Gv, Er, Ev, Br, Bv Momente an 5 Anfahrwiderstandsmoment an 5 MA Anfahrwinkel an 5 W Pedalwinkel W1 tangentiale Pedalkraft F Auslenkung, Pedalradius L Zeit t vorwärts, rückwärts (Tretrichtung)

v, r

Patentansprüche

- 1. Mit Muskelkraft betreibbares elektrisches Antriebssystem (1) für ein Fahrzeug (2) und/oder ein
 stationäres Trainingsgerät (3) mit einem Tretpedal
 (5) und einem mechanisch mit dem Tretpedal
 verbundenen Generator (6), mit einer elektrischen
 Transmission (4) von Generator (6) zu einem
 elektrischen Verbraucher (10) und/oder zu einem
 Antriebsmotor (11) sowie mit einer elektrischen
 Steuerung (20), dadurch gekennzeichnet, dass die
 elektrische Steuerung ein Steuerprogramm (21) des
 Generators (6) aufweist, womit ein Gegenmoment GM am
 Generator, bezogen auf die Vorwärts-Tretrichtung v
 erzeugbar ist,
- wobei das Antriebssystem als Fahrzeugantrieb mit
 Gegenmoment:
 eine Anfahrsteuerung (22) des Generators aufweist,
 mit welcher ein bei Betätigung des Tretpedals aus dem
 Stillstand heraus unmittelbar auftretender
 Tretwiderstand TW erzeugt wird
 und womit ein hohes Anfahrwiderstandsmoment MA am
 Tretpedal erzeugt wird beim Anfahren aus dem
 Stillstand bis zu einer minimalen Fahrgeschwindigkeit,
- und wobei das Antriebssystem als Antrieb mit
 Gegenmoment für ein stationäres Trainingsgerät (3):
 eine Motorbetriebs-Steuerung (23) mit einem
 bidirektionalen Wandler (31) aufweist, mit welchem
 der Generator (6) auch als Motor betreibbar ist, mit
 steuerbarer Ein- und Auskoppelung von elektrischer
 Leistung.

PCT/CH00/00189

WO 00/59773

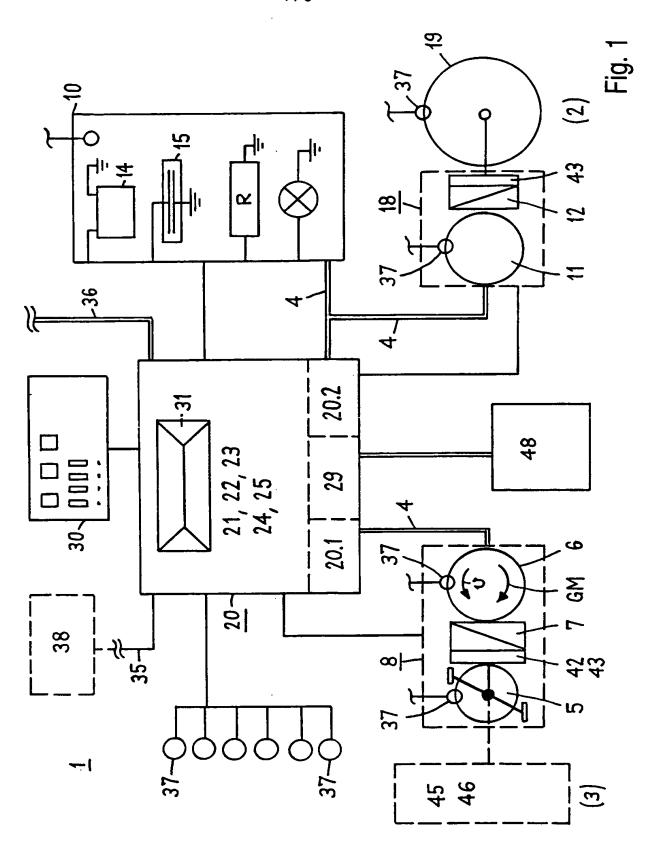
- 2. Antriebssystem nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Stillstands-Tretwiderstand TW einer Betätigungskraft F am Tretpedal (5) von mindestens 200 N entspricht.
- 3. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Anfahrwiderstandsmoment MA am Tretpedal mindestens 40 Nm beträgt.
- 4. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass mit der Anfahrsteuerung (22) des Generators das Anfahren des Generators so gesteuert ist, dass die Anfahrbeschleunigung des Tretpedals (bmax) im Mittel höchstens 4 rad/sec² beträgt.
- 5. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Widerstandsmoment (M1) des Generators in Phase mit dem Pedalwinkel (W1) moduliert ist.
- 6. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass eine Stillstandsbremsung (71) des Tretpedals wirksam ist, die einen Stillstands-Tretwiderstand TW erzeugt und welche auch bei ausgeschalteter elektrischer Steuerung (20) wirksam ist.
- 7. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Generator mittels eines elektrischen Schalters (33) direkt oder über Widerstände, Kondensatoren und Spulen kurzschliessbar ist und wobei der elektrische Schalter bei ausgeschalteter elektrischer Steuerung (20) geschlossen ist zur Erzeugung des Tretwiderstands TW.

- 8. Antriebssystem nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass durch kurzzeitiges Ein- und Ausschalten (Choppern) des elektrischen Schalters (33) während des Anfahrens das hohe Anfahrmoment MA erzeugt wird.
- 9. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Bereich des maximalen Wirkungsgrades des Generators (6) einem Normalbereich der Tretfrequenz entspricht, welche vorzugsweise 50 100 U/min beträgt.
- 10. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Generatorsteuerprogramm (21) mehrere umschaltbare Momentencharakteristiken (M60, M120) aufweist, welche in einem Normalbereich der Tretfrequenz ansteigen.
- 11. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass dem Tretpedal (5) und dem Generator elektrische, mechanische oder fluide Bremsen (45) wie Bremswiderstände, Wirbelstrombremsen, Reibungsbremsbeläge, Gas- und Flüssigkeitsdämpfungselemente oder mechanische Speicher (46) wie Federkraftspeicher oder Gas- und Flüssigdruckspeicher zugeordnet sind.
- 12. Antriebssystem nach einem der vorangehenden
 Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ein
 sperrbarer Freilauf (42) oder eine schaltbare (43)
 Kupplung zwischen Tretpedal und Generator vorgesehen
 ist.
- 13. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Antriebssystem modulare Einheiten aufweist wie ein Modul

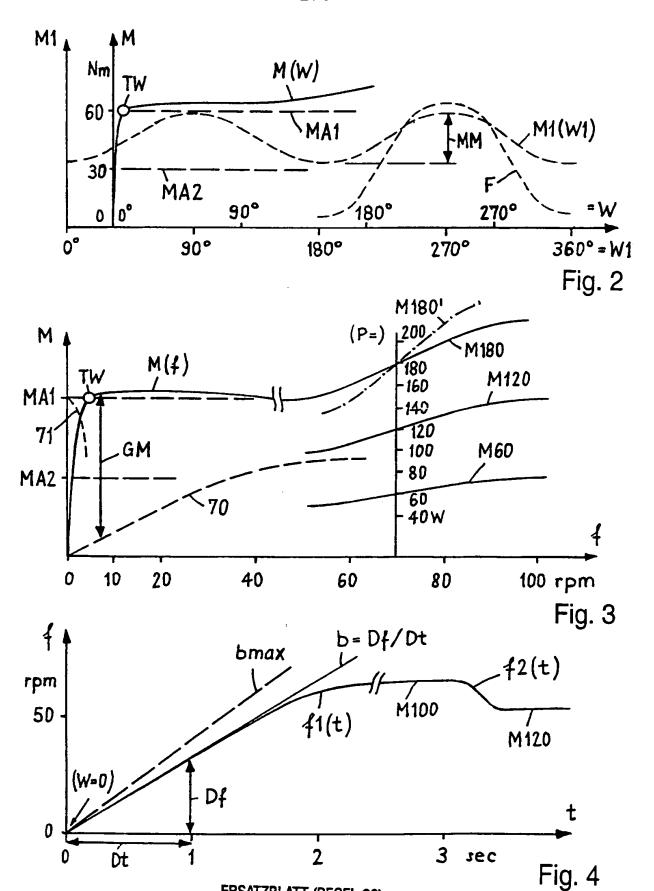
Pedalgenerator (8) mit Tretpedal (15), Generator (6), allfälligem Übersetzungsgetriebe (7) und Generatorsteuerung (20.1), ein Steuerungsmodul (20) und ein Antriebsmotor-Modul (18) mit Motor (11), allfälligem Untersetzungsgetriebe (12) und Motorsteuerung (20.2).

- 14. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass elektrische Speicher (14), und insbesondere ein Super-Capacitor (15) (super cap) als Kurzzeitspeicher, vorgesehen sind.
- 15. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass zwei unterschiedlich ausgelegte Motoren, (11a, 11b) je für einen höheren und einen tieferen Geschwindigkeitsbereich, oder ein Motor mit umschaltbaren Wicklungen vorgesehen ist.
- 16. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Betriebsdaten wie Drehmomente, Leistungen und Tourenzahl am Tretpedal erfasst und angezeigt werden.
- 17. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ein Interface (35) zum Anschluss von externen Geräten vorgesehen ist.
- 18. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass ein abnehmbarer Datenspeicher (29) vorgesehen ist, welcher beim Wegnehmen eine Schliessfunktion des Systems ausübt.

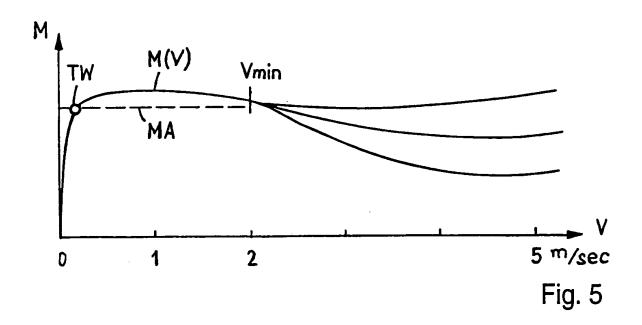
- 19. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die elektrische Schaltung Betriebsprogramme (24) bzw. Fahrprogramme (25) zum Einsatz in Trainingsgeräten bzw. Fahrzeugen enthält.
- 20. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die elektrische Steuerung (20) nach einem wählbaren Zeitinterval, in dem keine Fahrbewegung erfolgt, in einen Ruhzustand übergeht und/oder das Pedal in eine gewünscht Anfahrstellung bewegt wird.
- 21. Antriebssystem nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Tretpedal (5) bzw. der Muskelkraftantrieb eine veränderbare Geometrie aufweist.
- 22. Fahrzeug mit einem Antriebssystem nach einem der Ansprüche 1 21.
- 23. Trainingsgerāt mit einem Antriebssystem nach einem der Ansprüche 1 21.

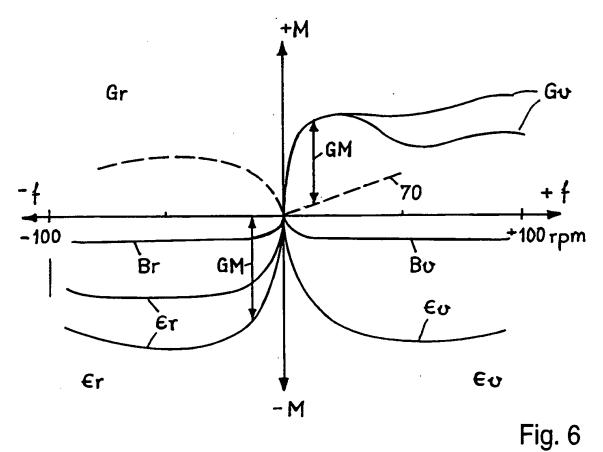


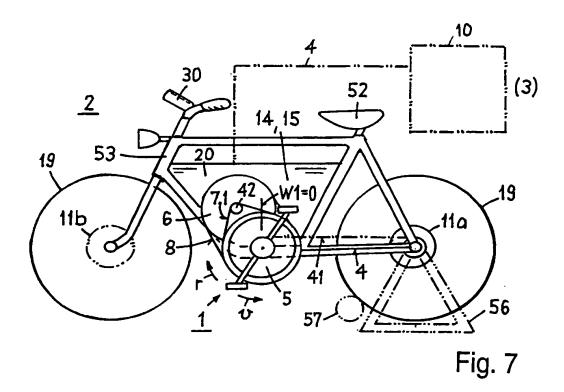
ERSATZBLATT (REGEL 26)

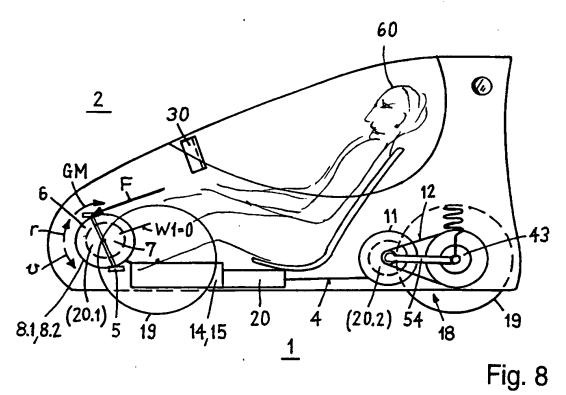


ERSATZBLATT (REGEL 26)









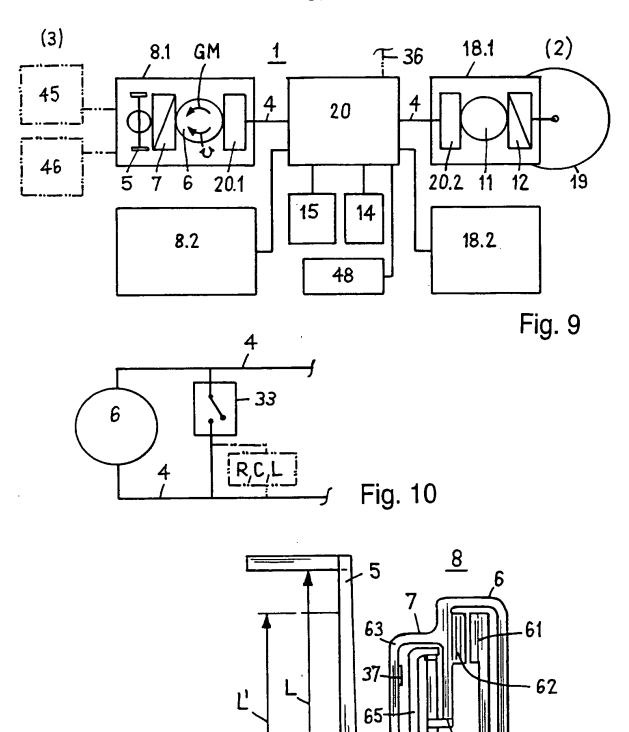


Fig. 11

63

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts		itteilung über die Übermittlung des internationalen chenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit
		nd, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)
PCT/CH 00/00189	30/03/2000	03/04/1999
Anmelder	<u> </u>	
SWISSMOVE AG		
Dieser internationale Recherchenbericht wurd Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Int		chenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß
Dieser internationale Recherchenbericht umfa		Blätter. icht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.
X Darüber hinaus liegt ihm jew	velis ettle Kobie dei iti diesetti bei	om genanmen omenagen zum stand der Technik bei.
Grundlage des Berichts		
		ndlage der internationalen Anmeldung in der Sprache n Punkt nichts anderes angegeben ist.
Die internationale Recherch Anmeldung (Regel 23.1 b))	e ist auf der Grundlage einer bei d durchgeführt worden.	ler Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen
b. Hinsichtlich der in der internationale	n Anmeldung offenbarten Nucleo	tid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale
Recherche auf der Grundlage des S in der internationalen Anme	equenzprotokolls aurcngefunrt wo Idung in Schriflicher Form enthalte	
▎ ≌	•	barer Form eingereicht worden ist.
bei der Behörde nachträglic	h in schriftlicher Form eingereicht	worden ist.
bei der Behörde nachträglic	h in computerlesbarer Form einge	reicht worden ist.
	nträglich eingereichte schriftliche s im Anmeldezeitpunkt hinausgeht,	Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der wurde vorgelegt.
Die Erklärung, daß die in co wurde vorgelegt.	mputerlesbarer Form erfaßten Inf	ormationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen,
2. Bestimmte Ansprüche ha	ben sich als nicht recherchierba	ar erwiesen (siehe Feld I).
3. X Mangelnde Einheitlichkeit	der Erfindung (siehe Feld II).	
4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfir	dung	
X wird der vom Anmelder eing	ereichte Wortlaut genehmigt.	
wurde der Wortlaut von der	Behörde wie folgt festgesetzt:	
		•
5. Hinsichtlich der Zusammenfassung		
	gereichte Wortlaut genehmigt.	
wurde der Wortlaut nach Re	e innerhalb eines Monats nach de	ebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der n Datum der Absendung dieses internationalen
6. Folgende Abbildung der Zeichnungen	ist mit der Zusammenfassung zu v	veröffentlichen: Abb. Nr
X wie vom Anmelder vorgesc	hlagen	keine der Abb.
weil der Anmelder selbst ke	ine Abbildung vorgeschlagen hat.	
weil diese Abbildung die Er	findung besser kennzeichnet.	

Feld I Bemerkungen zu den Anspruchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen naben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt			
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt: 1. Ansprüche Nr.			
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich			
2. Ansprüche Nr. weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich			
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.			
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)			
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:			
siehe Zusatzblatt			
 1. Y Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser 			
internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.			
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.			
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.			
Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:			
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs X Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt. Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.			

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-22

mit Muskelkraft betreibbares Antriebssystem für ein Fahrzeug mit einem Tretpedal, einem mit dem Tretpedal verbundenen Generator und einem Steuerprogram, womit ein hohes Anfangswiderstandsmoment erzeugt wird bis zu einer minimalen Fahrgeschwindigkeit.

2. Ansprüche: 1-21,23

mit Muskelkraft betreibbares Antriebssystem für ein stationäres Trainingsgerät mit einem Tretpedal, einem mit dem Tretpedal verbundenen Generator, einem Steuerprogram und mit einer Motorbetriebssteuerung und einem Wandler, wobei der Generator auch als Motor betreibbar ist.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

_Internationales Aktenzeichen CT/CH 00/00189 a. klassifizierung des anmeldungsgegenstandes IPK 7 A63B21/005 A63B24/00 B62M23/02 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK **B. RECHERCHIERTE GEBIETE** Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A63B B62M Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr. Kategorie^o EP 0 784 008 A (P EHRHART) 1 Α 16. Juli 1997 (1997-07-16) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 46 - Zeile 58 Spalte 4, Zeile 39 - Zeile 50 Spalte 6, Zeile 10 - Zeile 28 DE 197 32 430 A (KUTZE HARALD) 1 11. Februar 1999 (1999-02-11) das ganze Dokument US 5 256 115 A (GILBRECH DONALD A ET AL) 1 Α 26. Oktober 1993 (1993-10-26) Ansprüche 6-8 Siehe Anhang Patentfamilie Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu Х entnehmen "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der ° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

- anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 10. 11. 2000 24. Oktober 2000 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Bevollmächtigter Bediensteter Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 SEDY R.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
CT/CH 00/00189

	cherchenbericht es Patentdokum		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP :	784008	Α	16-07-1997	DE 19600698 A	07-08-1997
DE :	19732430	Α	11-02-1999	KEINE	
US !	5256115	Α	26-10-1993	KEINE	

VEKTRAG UBER DIE INTERNATIONALE ZUDANNIVIENARDEN AUF DEM

GEBIET DES PATENTWESENS

Absender:

MIT DER INTERN/ PRÜFUNG BEAUF IALEN VORLÄUFIGEN STE BEHÖRDE

An:

FUCHS, Andreas Waldheimstrasse 32 CH-3012 Bern SUISSE PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNGSBERICHTS

(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum

(Tag/Monat/Jahr)

13.08.2001

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts

P29 PCT

WICHTIGE MITTEILUNG

internationales Aktenzelchen PCT/CH00/00189

Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 30/03/2000

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)

03/04/1999

Anmelder

SWISSMOVE AG

 Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.

有質型鏡 电多级 人名法法格

- 2. Eine Kopie des Berichts wird gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
- 3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amts wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.

4. ERINNERUNG

Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).

Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.

Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 Franklin, A

Tel. +49 89 2399-2928

Bevollmächtigter Bediensteter



VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeid	hen d	es Anmelders oder Anwalts					
P29 PC			WEITERES VORGE	Slehe Mitte Vorläufiger	ellung über die Übersendung des internationalen n Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)		
Internatio	nales /	Aktenzeichen	Internationales Anmelded	atum(Tag/Monat/Jahr,	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag)		
PCT/CH	100/0	0189	30/03/2000		03/04/1999		
Internatio B62M23	nale Pi 3/00	atentklassifikation (IPK) oder r	nationale Klassifikation und	IPK			
Anmelder			*				
SWISSI	NOVE	E AG		·			
1. Dies Beh	 Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt. 						
2. Dies	2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.						
	Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).						
		agen umfassen insgesamt			2 control of the cont		
• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •		Contract of the second of the		•			
3. Diese	∍r Ber	icht enthält Angaben zu fo	lgenden Punkten:				
1	\boxtimes	Grundlage des Berichts					
li			•				
H		Keine Erstellung eines G	utachtens über Neuheit.	erfinderische Tätio	keit und gewerbliche Anwendbarkeit		
١٧	\boxtimes	Mangelnde Einheitlichkei	it der Erfindung	Tung	nert and gewerbliche Anwendbarkeit		
٧	×	Begründete Feststellung gewerblichen Anwendba	nach Artikel 35(2) hinsio rkeit; Unterlagen und Er	htlich der Neuheit, klärungen zur Stütz	der erfinderischen Tätigkeit und der ung dieser Feststellung		
VI		Bestimmte angeführte Ur	nterlagen		and areas is obtaining		
VII	\boxtimes	Bestimmte Mängel der In					
VIII		Bestimmte Bemerkungen	ı zur internationalen Ann	neldung			
Datum der l	Datum der Einreichung des Antrags			Datum der Fertigstellung dieses Berichts			
01/11/20		· .		13.08.2001			
Name und I Prüfung bea -	uftrag	schrift der mit der Internationa ten Behörde:	len vorläufigen B	evollmächtigter Bedier	nsteter (green more)		
<u>)</u>	D-80: Tel. +	päisches Patentamt 298 München 49 89 2399 - 0 Tx: 523656 e	pmu d	ytrowski, P	State of the state		
	rax:	+49 89 2399 - 4465	· Те	el. Nr. +49 89 2399 28	58		

Formblatt PCT/IPEA/409 (Deckblatt) (Januar 1994)

INTERNATIONALER V ÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

i. G	rundia	ige des	s Berich	ts
------	--------	---------	----------	----

		•	•	
1.	eir	ifforderung nach Arl	ndteile der internationalen Anmeldung (<i>Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine</i> ikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich hm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)): n:	
	1-2	21	ursprüngliche Fassung	
	Pa	tentansprüche, Nr.	:	
	1-2	23	ursprüngliche Fassung	
		•		
	Ze	ichnungen, Blätter	· •	
	1/5	i-5/5	ursprüngliche Fassung	
 Hinsichtlich der Sprache: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprach die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist. 				
	Die ein	Bestandteile stand gereicht; dabei hand	en der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache delt es sich um	
		die Sprache der Ü Regel 23.1(b)).	bersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach	
		die Veröffentlichur	ngssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).	
		die Sprache der Ü ist (nach Regel 55	bersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden .2 und/oder 55.3).	
3.	Hin inte	sichtlich der in der i rnationale vorläufig	nternationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die e Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:	
		in der international	en Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.	
		zusammen mit der	internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.	
			achträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.	
			achträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.	
		Die Erklärung, daß	das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den It der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.	
		Die Erklärung, daß	die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen entsprechen, wurde vorgelegt.	
4.	Auf	grund der Änderung	en sind folgende Unterlagen fortgefallen:	



		Beschreibung,	Seiten:
		Ansprüche,	Nr.:
		Zeichnungen,	Blatt:
5.		angegebenen Gründ eingereichten Fassu	ne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den en nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich ng hinausgehen (Regel 70.2(c)). e solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen;sie sind diesem Bericht
		beizufügen).	e solone Anderdingen entrialien, ist diner i dint i innizuweisen, sie sind diesem benan
6.	Etw	aige zusätzliche Bem	erkungen:
IV.	. Mar	ngelnde Einheitlichk	eit der Erfindung
1.		die Aufforderung zur nelder:	Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der
		die Ansprüche einge	schränkt.
		zusätzliche Gebühre	n entrichtet.
		zusätzliche Gebühre	n unter Widerspruch entrichtet.
	×	weder die Ansprüche	e eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2 .	<u>. </u>		gestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat eschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung en aufzufordern.
3.		Behörde ist der Auffa 13.3	ssung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2
		erfüllt ist	
	⋈	aus folgenden Gründ siehe Beiblatt	den nicht erfüllt ist:
4.		er wurde zur Erstellu rnationalen Anmeldur	ng dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der ng durchgeführt:
		alle Teile.	
	×	die Teile, die sich au	f die Ansprüche Nr. 1,13-15,17-20,22,23 beziehen.
٧.			g nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der arkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)

Ja: Ansprüche

Nein: Ansprüche

1,13,16,19

Erfinderische Tätigkeit (ET)

Ja: Ansprüche

Nein: Ansprüche

14,15,17,18,20,22,23

Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)

Ja: Ansprüche

1,13-15,17-20,22,23

Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist: siehe Beiblatt

Zu Punkt IV

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

Der Anspruch 1 wird in seinem weitesten Schutzumfang gelesen, d.h. mit dem Ausdruck "oder" in Zeile 2.

Der Anspruch 1 betrifft zwei Vorrichtungen:

Vorrichtung 1: Ein mit Muskelkraft betreibbares elektrisches Antriebssystem für ein Fahrzeug mit den weiteren Merkmalen gemäß Zeilen 24 bis 30.

Vorrichtung 2: Ein stationäres Trainingsgerät mit den weiteren Merkmalen gemäß Zeilen 3 bis 13.

Die Merkmale gemäß Zeilen 14 bis 23 beziehen sich jeweils auf die Vorrichtung 1 (Zeile 14 und 15) oder auf die Vorrichtung 2 (Zeilen 16 bis 23).

Es wurde keine gemeinsamen Merkmale gefunden die sich gleichseitig auf die zwei oben genannten Vorrichtungen beziehen. Somit hängen die beiden Vorrichtungen nicht so zusammen, daß sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen.

Die Anmeldung erfüllt nicht das Erfordernis der Regel 13.1 PCT.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1.

Zum Zwecke der Prüfung, beschränkt sich der Anspruch 1 auf die Vorrichtung 1 und lautet:

Mit Muskelkraft betreibbares elektrisches Antriebssystem (1) für ein Fahrzeug (2) wobei das Antriebssystem als Antrieb mit Gegenmoment für ein stationäres Trainingsgerät (3): eine Motorbetriebs-Steuerung (23) mit einem bidirektionalen Wandler (31) aufweist,

mit welchem ein Generator (6) auch als Motor betreibbar ist, mit steuerbarer Ein-und Auskoppelung von elektrischer Leistung.

Da die Ansprüche 2 bis 12, 16 und 21 Merkmale der Vorrichtung 2 enthalten, kann keine Feststellung gegeben werden.

2.

Dokument US-A-5 256 115 (D1) zeigt:

ein mit Muskelkraft betreibbares elektrisches Antriebssystem geeignet für ein Fahrzeug wobei das Antriebssystem als Antrieb mit Gegenmoment für ein stationäres Trainingsgerät (10): eine Motorbetriebs-Steuerung (59) mit einem bidirektionalen Wandler (62,76) aufweist, mit welchem ein Generator (18) auch als Motor betreibbar ist, mit steuerbarer Ein-und Auskoppelung von elektrischer Leistung,

wobei das Antriebssystem modulare Einheiten aufweist,

wobei ein Interface zum Anschluß von externen Geräte (50) vorgesehen ist,

wobei die elektrische Schaltung Betriebsprogramme (50) zum Einsatz in Traininggeräten enthält,

gemäß sämtlichen Merkmalen der Ansprüche 1,13,16 und 19.

Die Ansprüche 1,13,16 und 19 erfüllen nicht das Erfordernis des Artikels 33(2) PCT.

Die Ansprüche 14,15,17,18,20,22 und 23 betreffen geringfügige bauliche Änderungen der Vorrichtung nach Anspruch 1, die im Rahmen dessen liegt, was ein Fachmann aufgrund der ihm geläufigen Überlegungen zu tun pflegt, zumal die damit erreichten Vorteile ohne weiteres abzusehen sind. Folglich liegt dem Gegenstand dieser Ansprüche keine erfinderische Tätigkeit zugrunde (Artikel 33(3) PCT).

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in dem Dokument D1 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben.

Translation

Applicant's or agent's file reference

International application No.

Applicant

International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, citations and explanations supporting such statement

Certain defects in the international application

Certain observations on the international application

Certain documents cited

PATENT COOPERATION TREATY

PCT



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

		(10000000000000000000000000000000000000		9/1:	3 70	145
nt's or agent's fi P29 PC		FOR FURTHER ACTION	SeeNotificati Examination	ionofTransmittalofl Report (Form PCT	International (/IPEA/416)	Preliminary
ional application	No.	International filing date (day/n	nonth/year)	Priority date (day	/month/year)	
PCT/CH00	/00189	30 March 2000 (30.0	03.00)	03 April	1999 (03.0	4.99)
ional Patent Clas B62M23/00	ssification (IPC) or r	national classification and IPC		DE	○ □\/	'CD
				RE	CEIV	ロリ
nt		SWISSMOVE A	. G	F	EB 1 9 2	002
				GR	OHP.	3600
This REPORT of This repeared of Tollis and These and The	ed to the applicant a consists of a total of ort is also accompand and are the basis for d Section 607 of the anexes consist of a total constant.	ination report has been prepared coording to Article 36.	ng this cover so f the description	heet. on, claims and/or dr	rawings which this Authorit 3700 M	h have been ty (see Rule
This report con	tains indications rela	iting to the following items:			2002 IL R	VED
1 🔀	Basis of the report				702 702	
11	Priority				Ī	
III 🔲	Non-establishment	of opinion with regard to novelty	y, inventive ste	p and industrial ap	plicability	
ıv 🖂	Lack of unity of inv	rention				
,, 🖂	Reasoned statement	under Article 35(2) with regard	to novelty, in	ventive step or indu	strial applica	ıbility;

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
01 November 2000 (01.11.00)	13 August 2001 (13.08.2001)
ame and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
acsimile No.	Telephone No.

International application No.

PCT/CH00/00189

· INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

I.	I. Basis of the report						
1.	With	regard to	the elements of the international application:*				
		the inter	mational application as originally filed				
	\boxtimes	the desc	cription:				
		pages	1-21	, as originally filed			
		pages		, filed with the demand			
		pages	, filed with the letter of				
	\boxtimes	the clair	ms:				
		pages	1-23	, as originally filed			
		pages	, as amended (together wi	th any statement under Article 19			
		pages		, filed with the demand			
		pages	, filed with the letter of				
	\boxtimes	the drav	vings:				
	كع	pages		, as originally filed			
		pages		, filed with the demand			
		pages	. filed with the letter of				
	一.	ha sagua	nce listing part of the description:				
	Ш,	pages		as asisinally filed			
		pages		1			
		pages	filed with the letter of	, med with the demand			
2.	the ir	ternation e element the lang the lang	guage of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule guage of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). Guage of the translation furnished for the purposes of international preliminary ex	which is: 23.1(b)).			
	prelin	contain filed to furnishe furnishe The sta internat The sta been fu	to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the internation camination was carried out on the basis of the sequence listing: ed in the international application in written form. gether with the international application in computer readable form. ed subsequently to this Authority in written form. ed subsequently to this Authority in computer readable form. attement that the subsequently furnished written sequence listing does not go tional application as filed has been furnished. attement that the information recorded in computer readable form is identical to rnished.	o beyond the disclosure in the			
4.			the description, pagesthe claims, Nosthe drawings, sheets/figtoort has been established as if (some of) the amendments had not been made, since	they have been considered to go			
5. *	Repla	beyond	the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).** sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain the containing of the containing the cont	n under Article 14 are referred to			
**		•	ent sheet containing such amendments must be referred to under item I and annexed	l to this report.			

International application No.

PCT/CH00/00189

. INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

IV.	IV. Lack of unity of invention					
1. I	In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:					
ſ	restricted the claims.					
	paid additional fees.					
[paid additional fees under protest.					
[neither restricted nor paid additional fees.					
2. [This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.					
3. 1	This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is					
1	complied with.					
	not complied with for the following reasons:					
	See annex					
4. (Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in acceptable him this report.					
1	in establishing this report:					
	all parts. the parts relating to claims Nos					
	V V the parts relating to claims 1905					

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/CH 00/00189

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3

Claim 1 has been interpreted with the broadest possible protective scope, that is, including the word "or" in line 2.

Claim 1 concerns two devices:

Device 1: An electrical drive system that can be operated by muscle power for a vehicle having the further features as per lines 24 to 30;

Device two: A stationary training apparatus having the further features as per lines 3 to 13.

The features as per lines 14 to 23 each concern either device 1 (lines 14 and 15) or device 2 (lines 16 to 23).

No common features simultaneously concerning both devices have been found. Therefore the two devices are not so linked as to form a single general inventive concept.

The application does not meet the requirements of PCT Rule 13.1.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/CH 00/00189

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability;
 citations and explanations supporting such statement

1. Statement			
Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1, 13, 16, 19	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	14,15,17,18,20,22,23	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1, 13-15, 17-20, 22, 23	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1.

For the purposes of the examination, Claim 1 is restricted to device 1 and reads:

Electrical drive system (1) which can be operated by muscle power for a vehicle (2), the drive system, as a drive with a load moment for a stationary training apparatus (3), comprising: a motor operation control system (23) having a bidirectional converter (31) by means of which a generator (6) can also be operated as a motor, with controllable coupling and decoupling of electrical power.

Since Claims 2 to 12, 16 and 21 contain features of device 2, no opinion can be established.

2.

US-A-5 256 115 (D1) shows:

an electrical drive system which can be operated by muscle power, suitable for a vehicle, the drive system, as a drive having a load moment for a stationary training apparatus (10), comprising: a motor operation control system (59) with a bidirectional converter (62, 76), by

· INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/CH 00/00189

means of which a generator (18) can also be driven as a motor, with controllable coupling and decoupling of electrical power,

the drive system comprising modular units,

an interface being provided for connecting external apparatus (50),

the electric circuit containing operating programmes (50) for use in training apparatus,

according to all the features in Claims 1, 13, 16 and 19.

Claims 1, 13, 16 and 19 do not meet the requirement of PCT Article 33(2).

Claims 14, 15, 17, 18, 20, 22 and 23 concern slight structural modifications to the device as per Claim 1 which are routine practice for a person skilled in the art on the basis of familiar considerations, in particular since the advantages afforded thereby can easily be foreseen. Therefore the subject matter of these claims does not involve an inventive step (PCT Article 33(3)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

International application No. PCT/CH 00/00189

VII. Cert	tain defects	in the	international	application
-----------	--------------	--------	---------------	-------------

Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(ii), the description did not cite D1 and it did not briefly outline the relevant prior art contained therein.

og 1937.945. *

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM REC'D 1 5 AUG 2001 **GEBIET DES PATENTWESENS**



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



		<u></u>			
Aktenzeichen des An	melders oder Anwalts		siehe Mitteil	ung über die Übersendung de	es internationalen
P29 PCT		WEITERES VORGER	TEN vorläufigen	Prüfungsberichts (Formblatt I	PCT/IPEA/416)
Internationales Akten	zeichen	Internationales Anmeldedat	tum <i>(Tag/Monat/Jahr)</i>	Prioritätsdatum (Tag/Monati	/Tag)
PCT/CH00/00189	9	30/03/2000		03/04/1999	:
Internationale Patentk B62M23/00	dassifikation (IPK) oder r	nationale Klassifikation und IF	PK	C 3700	REC
Anmelder				MAII.	<u> </u>
SWISSMOVE AG	ì				
		ungsbericht wurde von de elder gemäß Artikel 36 üb		nalen vorläufigen Profung	j beauftragten
2. Dieser BERICH	HT umfaßt insgesamt	7 Blätter einschließlich d	lieses Deckblatts.		
Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT					
Diese Anlagen	Blätter.		RECE!		
			-	FEB 1 4 2	2002
3. Dieser Bericht	enthält Angaben zu fo	olgenden Punkten:		GROUP	
i 🖾 Gri	undlage des Berichts				
II 🗆 Pri	orität				
III 🗆 Ke	ine Erstellung eines G	Butachtens über Neuheit,	erfinderische Tätig	keit und gewerbliche Anw	vendbarkeit
IV 🛚 Ma	ingelnde Einheitlichke	eit der Erfindung			
		nach Artikel 35(2) hinsic arkeit; Unterlagen und Erl		der erfinderischen Tätigke ung dieser Feststellung	eit und der
VI □ Be:	stimmte angeführte U	Interlagen	•		
VII 🛛 Be:	stimmte Mängel der i	nternationalen Anmeldun	g		
VIII 🗆 Be	stimmte Bemerkunge	n zur internationalen Ann	neldung		
Datum der Einreichung des Antrags			atum der Fertigstellun	ng dieses Berichts	
01/11/2000			3.08.2001		
Prüfung beauftragten l		alen vorläufigen B	evollmächtigter Bedie	nsteter	STOLEGOES MITOLOGY
O))) D-80298	ches Patentamt München 89 2399 - 0 Ty: 523656	enmu d	łytrowski, P		
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465			'al Nr. (40.90.2200.26	250	AND SOME BARE

Tel. Nr. +49 89 2399 2858

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH00/00189

1.	Gru	ındla	qe i	des	Berich	ıts
----	-----	-------	------	-----	---------------	-----

1. Hinsichtlich der Bestandteile der internationalen Anmeldung (<i>Ersatzblätter, die dem Anmeldea Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "urspeingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 u. Beschreibung, Seiten:</i>			ikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich hm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)):				
	1-2	1	ursprüngliche Fassung				
	Pat	tentansprüche, Nr.	:				
	1-2	3	ursprüngliche Fassung				
	Zei	Zeichnungen, Blätter:					
	1/5	-5/5	ursprüngliche Fassung				
		internationale Anm	he: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der eldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern chts anderes angegeben ist.				
	Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um						
		die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nac Regel 23.1(b)).					
		☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).					
		die Sprache der Ü ist (nach Regel 55	bersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worder .2 und/oder 55.3).				
3.	Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:						
		in der international	len Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.				
			r internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.				
	□ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.						
		bei der Behörde na	achträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.				
			das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den alt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.				
		_	die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen entsprechen, wurde vorgelegt.				
4.	Auf	grund der Änderung	gen sind folgende Unterlagen fortgefallen:				

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER **PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/CH00/00189

	_ _ _	Beschreibung, Ansprüche, Zeichnungen,	Seiten: Nr.: Blatt:					
5.		Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).						
		(Auf Ersatzblätter, die beizufügen).	e solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen;sie sind diesem Bericht					
6.	Etw	waige zusätzliche Bemerkungen:						
IV.	IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung							
1.		die Aufforderung zur l nelder:	e Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der lder:					
		die Ansprüche eingeschränkt.						
		zusätzliche Gebühren entrichtet.						
		zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.						
	Ø	weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.						
2.			gestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat eschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung in aufzufordern.					
3.		Behörde ist der Auffas 13.3	ssung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2					
		erfüllt ist						
	Ø	aus folgenden Gründ siehe Beiblatt	en nicht erfüllt ist:					
4.	Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:							
		alle Teile.						
	☒	die Teile, die sich auf	die Ansprüche Nr. 1,13-15,17-20,22,23 beziehen.					

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der

gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/CH00/00189

1. Feststellung

Neuheit (N) Ja: Ansprüche

Nein: Ansprüche 1,13,16,19

Erfinderische Tätigkeit (ET) Ja: Ansprüche

Nein: Ansprüche 14,15,17,18,20,22,23

Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) Ja: Ansprüche 1,13-15,17-20,22,23

Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist: siehe Beiblatt

Zu Punkt IV

Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

Der Anspruch 1 wird in seinem weitesten Schutzumfang gelesen, d.h. mit dem Ausdruck "oder" in Zeile 2.

Der Anspruch 1 betrifft zwei Vorrichtungen:

Vorrichtung 1: Ein mit Muskelkraft betreibbares elektrisches Antriebssystem für ein Fahrzeug mit den weiteren Merkmalen gemäß Zeilen 24 bis 30.

Vorrichtung 2: Ein stationäres Trainingsgerät mit den weiteren Merkmalen gemäß Zeilen 3 bis 13.

Die Merkmale gemäß Zeilen 14 bis 23 beziehen sich jeweils auf die Vorrichtung 1 (Zeile 14 und 15) oder auf die Vorrichtung 2 (Zeilen 16 bis 23).

Es wurde keine gemeinsamen Merkmale gefunden die sich gleichseitig auf die zwei oben genannten Vorrichtungen beziehen. Somit hängen die beiden Vorrichtungen nicht so zusammen, daß sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen.

Die Anmeldung erfüllt nicht das Erfordernis der Regel 13.1 PCT.

Zu Punkt V

lautet:

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Zum Zwecke der Prüfung, beschränkt sich der Anspruch 1 auf die Vorrichtung 1 und

Mit Muskelkraft betreibbares elektrisches Antriebssystem (1) für ein Fahrzeug (2) wobei das Antriebssystem als Antrieb mit Gegenmoment für ein stationäres Trainingsgerät (3) : eine Motorbetriebs-Steuerung (23) mit einem bidirektionalen Wandler (31) aufweist,

mit welchem ein Generator (6) auch als Motor betreibbar ist, mit steuerbarer Ein-und Auskoppelung von elektrischer Leistung.

Da die Ansprüche 2 bis 12, 16 und 21 Merkmale der Vorrichtung 2 enthalten, kann keine Feststellung gegeben werden.

2. Dokument US-A-5 256 115 (D1) zeigt:

ein mit Muskelkraft betreibbares elektrisches Antriebssystem geeignet für ein Fahrzeug wobei das Antriebssystem als Antrieb mit Gegenmoment für ein stationäres Trainingsgerät (10): eine Motorbetriebs-Steuerung (59) mit einem bidirektionalen Wandler (62,76) aufweist, mit welchem ein Generator (18) auch als Motor betreibbar ist, mit steuerbarer Ein-und Auskoppelung von elektrischer Leistung,

wobei das Antriebssystem modulare Einheiten aufweist,

wobei ein Interface zum Anschluß von externen Geräte (50) vorgesehen ist,

wobei die elektrische Schaltung Betriebsprogramme (50) zum Einsatz in Traininggeräten enthält,

gemäß sämtlichen Merkmalen der Ansprüche 1,13,16 und 19.

Die Ansprüche 1,13,16 und 19 erfüllen nicht das Erfordernis des Artikels 33(2) PCT.

Die Ansprüche 14,15,17,18,20,22 und 23 betreffen geringfügige bauliche Änderungen der Vorrichtung nach Anspruch 1, die im Rahmen dessen liegt, was ein Fachmann aufgrund der ihm geläufigen Überlegungen zu tun pflegt, zumal die damit erreichten Vorteile ohne weiteres abzusehen sind. Folglich liegt dem Gegenstand dieser Ansprüche keine erfinderische Tätigkeit zugrunde (Artikel 33(3) PCT).

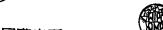
Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Im Widerspruch zu den Erfordernissen der Regel 5.1 a) ii) PCT werden in der Beschreibung weder der in dem Dokument D1 offenbarte einschlägige Stand der Technik noch dieses Dokument angegeben.



世界知的所有橄機関 国際事務局



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 C07D 209/08, 209/10, 209/12, 401/06, 401/12, 417/06, A61K 31/40, 31/425, 31/44, 31/475

(11) 国際公阴番号 A1

WO98/15530

(43) 国際公開日

1998年4月16日(16.04.98)

(21) 国際出願番号

PCT/JP97/03592

(22) 国際出願日

1997年10月7日(07.10.97)

(30) 優先樹データ

特顯平8/287676 特願平9/187536

1996年10月8日(08.10.96) 1997年6月27日(27.06.97)

(71) 出願人(米国を除くすべての指定国について)

廖沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP]

〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号 Osaka, (JP)

(72) 発明者;および

(75) 発明者/出頭人(米国についてのみ)

山崎則次(YAMASAKI, Noritsugu)[JP/JP]

〒672 兵庫県姫路市飾磨区将1049-32 Hyogo, (JP)

井本隆文(IMOTO, Takafumi)[JP/JP]

〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-204 Ibaraki, (JP)

村井良行(MURAI, Yoshiyuki)[JP/JP]

〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-302 Ibaraki, (JP)

平邑除弘(HIRAMURA, Takahiro)[JP/JP]

〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-403 [baraki, (JP)

尾野村治(ONOMURA, Osamu)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市千現1-14-14-101 Ibaraki, (JP) 西川正浩(NISHIKAWA, Masahiro)[JP/JP] 〒944 新潟県新井市白山町2-5-2-6 Niigata, (JP) 與 照夫(OKU, Teruo)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市緑が丘8-2 Ibaraki, (JP) 科田弘造(SAWADA, Kouzou)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市吾袞1-4-3-602-301 [baraki, (JP) 茅切 浩(KAYAKIRI, Hiroshi)[JP/JP] 〒305 茨城県つくば市梅園2-31-15 Ibaraki, (JP) (74) 代理人 弁理士 前水初志。外(SHIMIZU, Hatsushi et al.) 〒300 茨城県土浦市卸町1-1-1

関鉄つくばビル6階 Ibaraki, (JP)

(81) 指定国 AU, BR, CA, CN, HU, IL, JP, KR, MX, NZ, RU, SG, TR, US, ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特许 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, NL, PT, SE).

低付公開存額

国際口在铅杏口

(54) Title: INDOLE DERIVATIVES

(54)発明の名称 インドール誘導体

(57) Abstract

Novel indole derivatives represented by general formula (V) or pharmaceutically acceptable salts thereof. Because of having hypoglycemic or PDE5-inhibitory activities, these compouds or salts thereof are useful as remedies for impaired glucose tolerance, diabetes, complication of diabetes, insulin hyperlipidemia. resistant syndrome, atherosclerosis, cardiovascular diseases, hyper glycemia, hypertension; diseases characterized by angina pectoris, high blood pressure, pulmonary hypertension, congestive heart failure, glomerular diseases, tubular interstitial diseases, renal insufficiency, atherosclerosis, angiostenosis, peripheral vascular diseases, cerebral stroke, chronic reversible obstructive

diseases, allergic rhinitis, urticaria, glaucoma or intestinal motility disorders; sexual impotence, complication of diabetes, osteoporosis, nephritis, cancerous cachexia or post-PTCA reconstriction, wherein R₁₃ to R₁₅ represent each: 1) hydrogen, 2) lower alkyl, lower alkylthio or lower alkoxy-substituted lower alkyl, or 3) lower alkyl, hydroxy, hydroxylated lower alkyl, lower alkyloxy, etc. bonded to or substituted by aryl or a heterocycle; provided that R₁₃ to R₁₅ do not represent hydrogen at the same time; R₁₆ represents: 1) hydrogen, or 2) lower alkyl; and R₁₇ represents optionally esterified carboxy.





(57) 要約

下記一般式(V)で表される

新規なインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩が提供された。これらの化合物又はその塩は、血糖降下活性又はPDE5阻塞活性を有し、耐糖能降密、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、又は狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉窓性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インボテンス、糖尿病合併症、骨粗粘症、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄等の治療剤として有用である。

[式中、R:3~R:sは

- 1)水浆原子、
- 2)低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基 、又は
- 3)アリール基または複楽環基が結合もしくはアリール基または複素環基で留換された 低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基等、R::~R::は同時に水素原子でなく、R::は
- 1)水 衆原子、又は
- 2)低級アルキル基

であり、Rっはカルポキシ茲又はエステル化されたカルポキシ茲である。]

PCTにおづいて公司される団団出口のパンフレットは一耳に配口されたPCT加量菌を同定するために使用されるコード(参写作物)



WO 98/15530

PCT/JP97/03592

1

明細書

インドール誘導体

技術分野

本発明は、新規なインドール誘導体に関し、さらに詳しくは血糖降下活性又は PDE5阻害作用を有する新規なインドール誘導体又は医薬として許容されるそれらの塩に関する。また本発明は上記インドール誘導体又はそれらの塩を有効成分として含有する医薬に関する。

発明の開示

本発明は、新規なインドール誘導体又はそれらの医薬として許容される塩、並びに上記インドール誘導体又はそれらの医薬として許容される塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病)、糖尿病性合併症(糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等)、インスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群、先端巨大症など)、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患(狭心症、心不全等)、高血糖症(例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけられるもの)、もしくは高血圧症、又は狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患(例えば糖尿病性糸球体硬化症など)、尿細管間質性疾患(例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病)、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄(例えば経皮性動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば過敏症腸症候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、精神的インポテンスなど)、糖尿



ることを課題とする。

病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性網膜症など)、骨粗鬆症(特に糖尿病性もしくは前糖尿病症状によるもの)、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄等の予防・治療剤として用いられる医薬製剤を提供す

本発明者らは、次式(I)で表される新規なインドール誘導体又は医薬として 許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病(II型糖尿病) 、糖尿病性合併症(糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等)、イ ンスリン抵抗性症候群(インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レ ブリコニズム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cus hing症候群、先端巨大症など)、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血 管疾患(狭心症、心不全等)、高血糖症(例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴 づけられるもの)、もしくは高血圧症、又は狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血 性心不全、糸球体疾患(例えば糖尿病性糸球体硬化症など)、尿細管間質性疾患 (例えばFK506、シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病)、腎不全、アテロ 一ム性動脈硬化、血管狭窄(例えば経皮性動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患 、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギ 一性喘息))、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とす る疾患(例えば過敏症腸症候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、 精神的インポテンスなど)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節 症、糖尿病性糸球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白 内障、糖尿病性網膜症など)、骨粗鬆症(特に糖尿病性もしくは前糖尿病症状に よるもの)、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄等の予防・治療剤と して用いられる医薬製剤を提供した。

3

$$\begin{array}{c}
R_4 \\
R_5
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R_3 \\
R_1
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R_1
\end{array}$$

「式中、R₁~R₃は

- 1)水素原子、
- 2)低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基 、又は
- 3)低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルポニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子;ニトロ基;低級アルキルアミノ基;アシルアミノ基;低級アルキル基;低級アルコキシ基;ハロ低級アルキル基;低級シクロアルキル基;それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキル本・アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基;で置換されていてもよく、R1~R3は同時に水素原子でなく、R4は
- 1)水素原子、又は
- 2)低級アルキル基

であり、Rsは

- 1)カルボキシ基、
- 2)エステル化されたカルボキシ基、又は
- 3)アミド化されたカルボキシ基



4

を意味する。]

また、本発明者らは、次式(III)及び(V)で表される新規なインドール 誘導体又は医薬として許容されるその塩を提供した。

[式中、R₇~R₉は

- 1)水素原子、
- 2)低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基 、又は
- 3)ハロゲン原子、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、 複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオ キシ基、アリール低級アルケニル基及び複素環低級アルケニル基からなる群より 選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよい、

アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、 $R_7 \sim R_9$ は同時に水素原子でなく、 R_{10} は

- 1)水素原子、又は
- 2)低級アルキル基

であり、R」は下記一般式(IV)で表される置換基

$$\begin{array}{c} R_{12} \\ 0 \end{array} > S \stackrel{H}{>} 0$$

(式中、R12は少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリールアゾ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコキシアリール基で置換されていてもよい、

- a)アルキル基、
- b)アルケニル基、
- c)アリール基、
- d)複素環基、又は
- e) 低級シクロアルキル基

を意味し、式(IV)中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離し R_{12} と 環を形成していてもよい。ただし、 R_{12} がアリール基の場合、 R_{7} は水素原子である。)]

[式中、Ria~Risは

- 1)水素原子、
- 2)低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は
- 3)低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子;ニトロ基;低級アルキルアミノ基;アシルアミノ基;低級アル



キル基;低級アルコキシ基;ハロ低級アルキル基;低級シクロアルキル基;それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、複素環低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基;で置換されていてもよく、R:3~R:6は同時に水素原子でなく、R:6は

- 1)水素原子、又は
- 2)低級アルキル基

であり、 R_{17} はカルポキシ基又はエステル化されたカルポキシ基である。] 本発明によって提供されるインドール誘導体の製造法を以下に説明する。

反応式(a)において、化合物(1)に水素化ナトリウムあるいはリチウムジイソプロピルアミド等の強塩基を作用させた後、R¹¹の塩化物、臭化物、ヨウ化物、トルエンスルホネート、メタンスルホネートを反応させることにより化合物(2)が製造できる。あるいは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、ピリジン、トリエチルアミンに代表される無機塩基又は有機塩を使用しても化合物(2)を合成することができるが、R¹*が水素の場合、3位への反応も並行して進行する。

$$R^{4a}$$
 $R^{3a}O_2C$
 R^{4a}
 $R^{3a}O_2C$
 R^{1a}
 R^{1a}
 $R^{3a}O_2C$
 R^{1a}
 R^{1a}

(式中、R'。、R'。、R'。はそれぞれ1)水素原子、2)低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は3)低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよ

い低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子;ニトロ基;低級アルキルアミノ基;アシルアミノ基;低級アルキル基;低級アルコキシ基;ハロ低級アルキル基;低級シクロアルキル基;それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基;で置換されていてもよく、R^{1*}、R^{1*}、およびR^{2*}は同時に水素原子でなく、R^{3*}はアルキル基であり、R^{4*}は水素原子又は低級アルキル基である。)化合物(2)を水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの塩基により加水分解して化合物(3)の化合物が製造できる(反応式(b))。

(式中、R¹a、R¹a、R²a、R³a、R⁴aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) 化合物(3)にカルボニルジイミダゾールあるいは1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル-3-エチルカルボジイミドあるいはジシクロヘキシルカルボジイミドなどのカルボキシ基の活性化剤を作用させた後、塩基の存在下でスルホンアミド類を作用させることにより、化合物(4)が製造できる(反応式(c))。なお、スルホンアミド上に反応する置換基がある場合には、この時に環化反応が進行してスルタムとなることもある。

į

$$R^{1a}$$
 R^{1a}
 R^{2a}
 R^{1a}
 R^{1a}

(式中、R¹a、R¹a、R²a、R²a、R¹aはそれぞれ前記と同様の意味を表し、R⁵aは少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリールアソ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコキシアリール基で置換されていてもよい、アルキル基、アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基、複素環基又は低級シクロアルキル基を意味し、式中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離しR⁵aと環を形成していてもよい。)

反応式(a)と同様の方法により、化合物(5)から化合物(6)が製造できる(反応式(d))。

$$R^{3aO_2C}$$
 R^{1b} R^{2a} R^{3aO_2C} R^{1b} R^{2a} R^{1b} R^{2a} R^{1b} $R^$

(式中、R¹°、R²°及びR⁴°はそれぞれ前記と同様の意味を表し、R¹°は低級アルカノイル基、又はアリールカルボニル基もしくは複素環カルボニル基であり、該アリールカルボニル基もしくは複素環カルボニル基はさらに、ハロゲン原子;ニトロ基;低級アルキルアミノ基;アシルアミノ基;低級アルキル基;低級アルコキシ基;ハロ低級アルキル基;低級シクロアルキル基;それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリ

ール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、 複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アル ケニル基;で置換されていてもよく、 R^{3} は低級アルキル基である。)

反応式(b)と同様の方法により、化合物(6)から化合物(7)が製造できる(反応式(e))。

$$R^{1b}$$
 R^{1b}
 R^{1b}
 R^{1b}
 R^{1b}
 R^{2a}
 R^{1b}
 R^{2a}
 R^{1b}
 R^{2a}
 R^{1b}
 R^{2a}
 R^{1b}
 R^{2a}
 R^{2a}
 R^{1b}
 R^{2a}
 R^{2a}
 R^{2a}
 R^{2a}
 R^{2a}
 R^{2a}
 R^{2a}

(式中、R¹°、R¹°、R¹°、R¹°はそれぞれ前記と同様の意味を表し、R³°は低級アルキル基である。)

反応式(c)と同様の方法により、化合物(7)から化合物(8)が製造できる(反応式(f))。なお、スルホンアミド上に反応する置換基がある場合には、この時に環化反応が進行してスルタムとなることもある。

$$R^{1a}$$
 R^{1b} R^{2a} R^{1a} R^{1b} R^{1b} R^{1b} R^{1a} R^{1b} R^{1a} R^{1a} R^{1a} R^{1a} R^{1a} R^{1a}

(式中、R''a、R'a、R'a、R'a、R'a、R'aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) 反応式(g)において、化合物(9)は、酸化銀(I)の存在下でR''aの塩化物、臭化物、ヨウ化物を作用させると化合物(10)に変換できる。さらにヨウ化ナトリウムあるいはヨウ化カリウムを存在させることにより、成績が向上することもある。別法として、化合物(9)を酒石酸水素カリウムあるいは酒石酸水素ナトリウムの存在下で同様に反応させても化合物(10)が得られる。さらに

ヨウ化ナトリウムあるいはヨウ化カリウムを存在させることにより、成績が向上 することがある。また、塩化物、臭化物、ヨウ化物の代わりに対応するトルエン スルホネートあるいはメタンスルホネートを用いても化合物 (10) が得られる

$$R^{1a}$$
 R^{1a}
 R

(式中、R¹°、R¹°、R²°、R⁴°は前記と同様の意味を表し、R³°はアルキル基である。)

反応式(b)と同様の方法により、化合物(10)から化合物(11)が製造できる(反応式(h))。

$$R^{1a}$$
 R^{1a}
 R^{1a}

(式中、R¹a、R¹a、R²a、R¹aは前記と同様の意味を表し、R³aはアルキル基である。)

反応式 (c) と同様の方法により、化合物 (11) から化合物 (12) が製造できる (反応式 (i))。なお、スルホンアミド上に反応する置換基がある場合には、この時に環化反応が進行してスルタムとなることもある。

WO 98/15530

PCT/JP97/03592

11

(式中、R'a、R'a、R'a、R'a、R'aは前記と同様の意味を表す。)

反応式(j)において、化合物(9)は塩化アルミニウム、塩化スズ(IV)、塩化スズ(II)、塩化鉄(III)、ポロントリフルオリドあるいは硫酸ジルコニアなどの強ルイス酸の存在下で塩化低級アルカノイルもしくは臭化低級アルカノイル、又はアリールカルポニルクロライドもしくはブロマイド、又は複素環カルポニルクロライドもしくはブロマイド(該アリールカルボニルクロライドもしくはブロマイドはさらに、ハロゲン原子;ニトロ基;低級アルキルアミノ基;アシルアミノ基;低級アルキル基;低級アルコキシ基;ハロ低級アルキル基;低級シクロアルキル基;それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキル基を基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基;で置換されていてもよい)と反応させることにより、化合物(13)に変換できる。

(式中、R^{1a}、R^{2a}、R^{1b}及びR^{1a}はそれぞれ前記と同様の意味を表し、R^{3a}はアルキル基である。)

反応式(k)において、化合物(13)は水素化ホウ素ナトリウムあるいはボランーテトラヒドロフラン錯体に代表される金属ヒドリドにより化合物(14)に変換できる。化合物(14)はトリフルオロ酢酸、トリフルオロメタンスルホン酸あるいは硫酸の存在下で水素化ホウ素ナトリウムを作用させることにより化合物(15)に変換できる。また化合物(14)はトリフルオロ酢酸の存在下でトリエチルシランに代表されるトリアルキルシランを作用させても化合物(15)に変換できる。さらに、トリフルオロ酢酸の存在下でトリエチルシランに代表されるトリアルキルシランを作用させる条件では、化合物(13)から化合物(15)を一段階で得ることも可能である。

(式中、R¹a、R¹a、R²a及びR¹aはそれぞれ前記と同様の意味を表し、R³aはアルキル基であり、R¹aは低級アルキルヒドロキシメチル基、又はアリールヒドロキシメチル基もしくは複素環ヒドロキシメチル基であり、該アリールヒドロキシメチル基又は複素環ヒドロキシメチル基はさらに、ハロゲン原子;ニトロ基;低級アルキルアミノ基;アシルアミノ基;低級アルキル基;低級アルコキシ基;ハロ低級アルキル基;低級シクロアルキル基;それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級ア

ルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級 アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基; で置換されていてもよい。)

反応式(k)と同様の方法により、化合物(16)から化合物(17)を経由 して化合物(18)が得られる(反応式(1))。

$$R^{4a}$$
 R^{1a}
 R^{1a}

(式中、 R^{1a} 、 $R^{1'a}$ 、 $R^{1'b}$ 、 R^{1c} 、 R^{2a} 、 R^{4a} はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)

(18)

反応式(k)と同様の方法により、化合物(19)から化合物(20)を経由 して化合物(21)が得られる(反応式(m))。

(式中、R'a、R'a、R'b、R'c、R'a、R'a、R'a、R'aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)

化合物(13)はトリフルオロ酢酸及びトリエチルシランに代表されるトリアルキルシランの存在下でアルデヒドと反応させることにより、化合物(17)を経由して化合物(18)に変換できる。また、化合物(13)は、ヒドラジン、及び水酸化ナトリウム、水酸化カリウムに代表されるアルカリを反応させることにより、化合物(18)に変換できる。

また、化合物(1)は「ジャーナル・オブ・メディシナルケミストリー,1992,35,2419」、「US-5212195」、「US-4894386」、「EP-0242167」に記載の方法により合成できる。すなわち、化合物(22)にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールに代表されるN,N-ジアルキルホルムアミドを反応させ、化合物(23)とする。R²が1)低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は2)低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低

級アルキルチオ基(それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子;ニトロ基;低級アルキルアミノ基;アシルアミノ基;低級アルキル基;氏級アルコキシ基;ハロ低級アルキル基;置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキル本・対象、ででででででででででででででは、これを水素雰囲気下でパラジウムー炭素に代表される水素化触媒によりニトロ基を還元して(1)を合成する(反応式(n))。ニトロ基の還元方法としては、このほかに、1)還元鉄、亜鉛による還元、2)ハイドロサルファイトナトリウムによる還元、3)パラジウムー炭素に代表される遷移金属触媒の存在下での、蟻酸あるいは蟻酸アンモニウムによる還元、4)ニッケルによる還元などが挙げられる。

$$R^{4a}$$
 R^{1a}
 R^{4a}
 R^{1a}
 R^{4a}
 R^{1a}
 R^{4a}
 R^{1a}
 R^{3aO_2C}
 R^{3aO_2C}

(式中、R'a、R'aはそれぞれ前記と同様の意味を表し、R'aは1)低級アルキル

基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は2)低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルポニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子;ニトロ基;低級アルキルアミノ基;アシルアミノ基;低級アルキル基;低級アルカニン基;の低級アルキル基;低級シクロアルキル基;それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基;で置換されていてもよく、R3ではアルキル基であり、R1は低級アルキル基である。)

また、化合物(1)においてR² が水素の化合物(25)は、化合物(23)を水素雰囲気下でパラジウムー炭素に代表される水素化触媒によりニトロ基を還元することにより合成できる(反応式(o))。ニトロ基の還元方法としては、このほかに、1)還元鉄、亜鉛による還元、2)ハイドロサルファイトナトリウムによる還元、3)パラジウムー炭素に代表される遷移金属触媒の存在下での、蟻酸あるいは蟻酸アンモニウムによる還元、4)ニッケルによる還元などが挙げられる。

$$R^{1a}$$
 R^{1a}
 R

(式中、R1ª、R4ª、R) はそれぞれ前記と同様の意味を表し、R3aはアルキル

基である。)

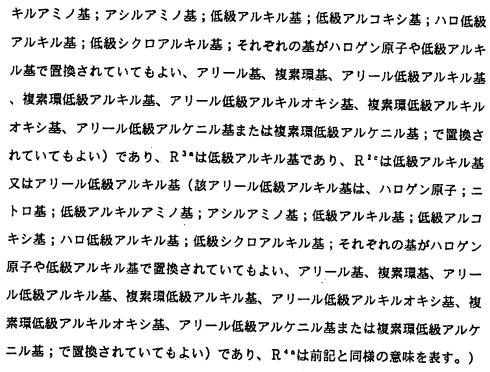
i

また、化合物(1)においてR'*が低級アルキル基で、R'*が水素の化合物(26)から反応式(p)の方法により、化合物(1)においてR'*が低級アルキル基で、R'*が低級アルキル基又はアリール低級アルキル基(該アリール低級アルキル基は、ハロゲン原子;ニトロ基;低級アルキルアミノ基;アシルアミノ基;低級アルキル基;低級アルコキシ基;ハロ低級アルキル基;低級シクロアルキル基;それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基;で置換されていてもよい)である化合物(29)に変換することができる。すなわち、化合物(26)は反応式(j)と同様の方法により化合物(27)に変換できる。化合物(27)は反応式(k)と同様の方法により化合物(28)を経由して、化合物(29)に変換できる。

$$R^{4a}$$
 R^{1a}
 R^{4a}
 R

(式中、R'*は低級アルキル基であり、R'*は低級アルキル基又はアリール低級アルキル基(該アリール低級アルキル基は、ハロゲン原子;ニトロ基;低級アル





上記各反応の中間体はいずれも、必要に応じて通常の合成時に用いられる精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製して用いることも可能である。反応の最終生成物である本発明の化合物は、必要に応じて通常の有機化合物精製法、即ち再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー等の手段により精製できる。また化合物の同定は、NMRスペクトル分析、マススペクトル分析、IRスペクトル分析、元素分析、融点測定等により行われる。

本明細書の上記及び以下の記載において、本発明がその範囲内に包含する種々の定義の好ましい例及び詳細を以下に説明する。

低級とは特に指示がなければ、炭素数8以下を意味するものとする。

アルキル基とは炭素原子数 $1\sim 20$ のものを意味し、メチル基、エチル基、nープロピル基、i-プロピル基、n-プチル基、i-プチル基、sec-プチル

基、t-ブチル基、n-ペンチル基、i-ペンチル基、sec-ペンチル基、2 **,2-ジメチルベンチル基、2-メチルブチル基、n-ヘキシル基、1-メチル** ペンチル基、2-メチルベンチル基、3-メチルベンチル基、4-メチルベンチ ル基、1-エチルプチル基、2-エチルブチル基、1、1-ジメチルブチル基、 2,2-ジメチルプチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチル-1-メチ ルプロピル基、n-ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基 、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-. エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、1,1-ジメチルペンチル基、2. 2-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、n-オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-メチルヘプチル基、3-メチルヘプチル基、4-メチル ヘプチル基、5-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、1-エチルヘキシ ル基、2-エチルヘキシル基、1、1-ジメチルヘキシル基、2、2-ジメチル ヘキシル基、3,3ージメチルヘキシル基、n-ノニル基、1-メチルオクチル 基、2-メチルオクチル基、3-メチルオクチル基、4-メチルオクチル基、5 ーメチルオクチル基、6ーメチルオクチル基、7ーメチルオクチル基、1ーエチ ルヘプチル基、2-エチルヘプチル基、1,1-ジメチルヘプチル基、2,2-ジメチルへプチル基、3,3-ジメチルヘプチル基、n-デシル基、1-メチル ノニル基、2ーメチルノニル基、3ーメチルノニル基、4ーメチルノニル基、1 ーエチルオクチル基、2-エチルオクチル基、n-ウンデシル基、n-ドデシル 基、n-トリデシル基、n-テトラデシル基、n-ペンタデシル基、n-ヘキサ デシル基、及びnーオクタデシル基などの直鎖状又は分岐状のアルキル基を挙げ ることができ、好適には炭素数3~8のものが挙げられる。

アルケニル基とは、炭素数 2~20のものを意味し、ビニル基、1-プロベニル基、2-プロベニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-メチル-1-プロベニル基、1-メチルー2-プロベニル基、2-メチル-2-プロベニル基、1-ベンテニル基、2-ベ

ンテニル基、3 - ペンテニル基、4 - ペンテニル基、1 - メチル-1 - ブテニル基、2 - メチルー1 - ブテニル基、2 - メチルー2 - ブテニル基、3 - メチルー1 - ブテニル基、2 - メチルー3 - ブテニル基、3 - メチルー3 - ブテニル基、3 - スチルー3 - ブテニル基、1 - ヘキセニル基、2 - ヘキセニル基、3 - ヘキセニル基、4 - ヘキセニル基、5 - ヘキセニル基、2 - メチルー1 - ペンテニル基、3 - メチルー1 - ペンテニル基、4 - スチルー1 - ペンテニル基、1 - ペンテニル基、1 - オクテニル基、1 - ブテニル基、1 - デセニル基、1 - デセニル基、1 - ドデセニル基、1 - トリデセニル基、1 - テトラデセニル基、1 - ペンタデセニル基、1 - ヘキサデセニル基及び1 - オクタデセニル基などの直鎖状又は分岐状のアルケニル基を挙げることができ、好適には炭素数3 ~ 8 のものが挙げられる。

低級アルケニル基の好適なものとしては、ビニル基、1ープロベニル基、2ープロベニル基、1ープテニル基、2ープテニル基、3ープテニル基、1ーメチルー1ープロベニル基、2ーメチルー1ープロベニル基、1ーメチルー2ープロベニル基、2ーメチルー2ープロベニル基、2ーペンテニル基、2ーペンテニル基、3ーペンテニル基、4ーペンテニル基、1ーメチルー1ーブテニル基、2ーメチルー1ープテニル基、3ーメチルー1ーブテニル基、3ーメチルー2ープテニル基、3ーメチルー2ープテニル基、3ーメチルー3ープテニル基、3ーメチルー3ープテニル基、1ーヘキセニル基、2ースチルー3ープテニル基、3ーヘキセニル基、4ーヘキセニル基、5ーヘキセニル基、2ーメチルー1ーベンテニル基、3ーメチルー1ーベンテニル基及び4ーメチルー1ーベンテニル基などの直鎖状又は分岐状のアルケニル基を挙げることができ、好適には炭素数2~4のものが挙げられる。

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子であり、 好適なものとしてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

ハロ低級アルキル基とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及びヨウ素原子が

置換した炭素数8までの直鎖状又は分岐状アルキル基であり、好適にはフッ素原 子、塩素原子、及び臭素原子が置換した炭素数8まで、より好適には炭素数1~ 3の直鎖状又は分岐状アルキル基である。例えば、フルオロメチル基、ジフルオ ロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリ クロロメチル基、ブロモメチル基、ジブロモメチル基、トリブロモメチル基、1 - フルオロエチル基、1 - クロロエチル基、1 - プロモエチル基、2 - フルオロ エチル基、2-クロロエチル基、2-ブロモエチル基、1,2-ジフルオロエチ ル基、1,2-ジクロロエチル基、1,2-ジプロモエチル基、2,2,2-ト リフルオロエチル基、ヘプタフルオロエチル基、1-フルオロプロピル基、1-クロロプロビル基、1-プロモプロビル基、2-フルオロプロビル基、2-クロ ロプロビル基、2-プロモプロビル基、3-フルオロプロビル基、3-クロロブ ロピル基、3-ブロモプロピル基、1,2-ジフルオロプロピル基、1,2-ジ クロロプロビル基、1,2-ジプロモプロビル基、2,3-ジフルオロプロビル 基、2、3ージクロロプロビル基、2、3ージプロモプロビル基、3、3、3-トリフルオロプロビル基、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロビル基、2 ーフルオロブチル基、2ークロロブチル基、2ープロモブチル基、4ーフルオロ ブチル基、4-クロロブチル基、4-ブロモブチル基、4,4,4-トリフルオ ロブチル基、2,2,3,3,4,4,4ーヘプタフルオロブチル基、パーフル オロブチル基、2-フルオロベンチル基、2-クロロベンチル基、2-ブロモベ ンチル基、5-フルオロペンチル基、5-クロロペンチル基、5-ブロモペンチ ル基、パーフルオロペンチル基、2-フルオロヘキシル基、2-クロロヘキシル 基、2-ブロモヘキシル基、6-フルオロヘキシル基、6-クロロヘキシル基、 6-ブロモヘキシル基、パーフルオロヘキシル基、2-フルオロヘプチル基、2 ークロロへプチル基、2ープロモヘプチル基、7ーフルオロヘプチル基、7ーク ロロヘブチル基、7-ブロモヘブチル基、及びパーフルオロヘブチル基などが挙 げられる。



低級アルコキシ基とは炭素数 6 までの直鎖状及び分岐状アルキルオキシ基である。例えばメトキシ基、エトキシ基、ロープロビルオキシ基、iープロビルオキシ基、はープチルオキシ基、iープチルオキシ基、secープチルオキシ基、なecープチルオキシ基、nーペンチルオキシ基、iーペンチルオキシ基、secーペンチルオキシ基、2・2・ジメチルプロビルオキシ基、2・メチルプトキシ基、nーヘキシルオキシ基、iーヘキシルオキシ基、secーヘキシルオキシ基、2・メチルペンチルオキシ基、3・メチルペンチルオキシ基、1・エチルプチルオキシ基、2・エチルプチルオキシ基、1・1・ジメチルプチルオキシ基、2・2・ジメチルプチルオキシ基、3・3・ジメチルプチルオキシ基、カーブチルオキシ基、エトキシ基、nープロビルオキシ基、iープロビルオキシ基、ループチルオキシ基、ス及び1・エチルー1・メチルプロビルオキシ基、iープロビルオキシ基、カンチルオキシ基、エトキシ基、nープチルオキシ基、なecープチルオキシ基、及び1・ブチルオキシ基、が挙げられるのものが挙げられる。

低級アルキルチオ基とは、低級アルキル基が結合したチオ基を意味する。

低級アルコキシ低級アルキル基とは、低級アルコキシで置換された低級アルキル基である。

オキシ低級アルキル基とは、オキシ基で置換された低級アルキル基を意味する

低級アルキルオキシ基とは、低級アルキル基が結合したオキシ基を意味する。 置換されていてもよいイミノ基とは、低級アルキル基等で置換されていてもよ いイミノ基を意味する。

窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基とは、低級アルキル基 が結合したイミノ基であり、さらに窒素原子が低級アルキル基等で置換されてい てもよいものを意味する。

チオ低級アルキル基とは、チオ基で置換された低級アルキル基を意味する。



低級アルキルチオ基とは、低級アルキル基が結合したチオ基を意味する。

23

低級シクロアルキル基とは炭素数3~7のシクロアルキル基であり、好適にはシクロプロビル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、及びシクロヘプチル基などが挙げられ、より好適にはシクロプロビル基、シクロブチル基及びシクロヘキシル基が挙げられる。

好適な「エステル化されたカルボキシ基」としては、下記に示すものを挙げる ことができる。

エステル化されたカルボキシのエステル部分の好適な例としては、低級アルキ ルエステル(たとえばメチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イ ソプロピルエステル、ブチルエステル、イソプチルエステル、第三級ブチルエス テル、ベンチルエステル、ヘキシルエステルなど)、この低級アルキルエステル は適当な置換基を少なくとも1個有していてもよく、その例としては、たとえば 低級アルカノイルオキシ(低級)アルキルエステル [たとえばアセトキシメチル エステル、プロピオニルオキシメチルエステル、ブチリルオキシメチルエステル 、バレリルオキシメチルエステル、ピパロイルオキシメチルエステル、ヘキサノ イルオキシメチルエステル、1- (又は2-) アセトキシエチルエステル、1-(又は2-、又は3-) アセトキシプロビルエステル、1-(又は2-、又は3-、又は4-) アセトキシブチルエステル、1-(又は2-) プロピオニルオキシ エチルエステル、1-(又は2-、又は3-)プロピオニルオキシプロピルエス テル、1-(又は2-)ブチリルオキシエチルエステル、1-(又は2-)イソ ブチリルオキシエチルエステル、1-(又は2-) ピパロイルオキシエチルエス テル、1-(又は2-) ヘキサノイルオキシエチルエステル、イソプチリルオキ シメチルエステル、2-エチルブチリルオキシメチルエステル、3,3-ジメチ ルプチリルオキシメチルエステル、1-(又は2-)ベンタノイルオキシエチル エステルなど]、低級アルカンスルホニル(低級)アルキルエステル(たとえば 2-メシルエチルエステルなど)、モノ(又はジ又はトリ)ハロ(低級)アルキ



24

ルエステル(たとえば2-ヨードエチルエステル、2,2,2ートリクロロエチ ルエステルなど);低級アルコキシカルボニルオキシ(低級)アルキルエステル 「たとえばメトキシカルポニルオキシメチルエステル、エトキシカルポニルオキ シメチルエステル、プロポキシカルボニルオキシメチルエステル、第三級プトキ シカルポニルオキシメチルエステル、1-(又は2-)メトキシカルポニルオキ シエチルエステル、1-(又は2-)エトキシカルポニルオキシエチルエステル 、1-(又は2-)イソプロポキシカルポニルオキシエチルエステルなど] 、フ タリジリデン(低級)アルキルエステル、又は(5-低級アルキルー2-オキソ - 1, 3-ジオキソール-4-イル) (低級) アルキルエステル [たとえば (5 ーメチルー2ーオキソー1,3ージオキソールー4ーイル)メチルエステル、(**5-エチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチルエステル、 (5-プロピル-2-オキソー1,3-ジオキソール-4-イル)エチルエステ** ルなど];低級アルケニルエステル(たとえばビニルエステル、アリルエステル など);低級アルキニルエステル(たとえばエチニルエステル、プロピニルエス テルなど);適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいアル(低級)アル キルエステル (たとえばベンジルエステル、4-メトキシベンジルエステル、4 ーニトロベンジルエステル、フェネチルエステル、トリチルエステル、ベンズヒ ドリルエステル、ピス(メトキシフェニル)メチルエステル、3,4-ジメトキ シペンジルエステル、4-ヒドロキシー3、5-ジ第三級ブチルペンジルエステ ルなど);適当な置換基を少なくとも1個有していてもよいアリールエステル(たとえばフェニルエステル、4-クロロフェニルエステル、トリルエステル、第 三級プチルフェニルエステル、キシリルエステル、メシチルエステル、クメニル エステルなど);フタリジルエステル;などを挙げることができる。

このように定義される保護されたエステル化されたカルボキシの好ましい例としては、低級アルコキシカルボニル及びフェニル(又はニトロフェニル)(C1-C4)アルコキシカルボニルを挙げることができ、最も好ましいものとしては

、メトキシカルポニル、エトキシカルポニル及びベンジルオキシカルポニルを挙 げることができる。

好適な「アミド化されたカルポキシ基」としては、以下のものを挙げることが できる。

カルバモイル基、

モノ又はジ低級アルキルカルバモイル基(低級アルキル基は前記のものを挙げることができる) [例えばメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、n-ブチルカルバモイル、t-ブチルカルバモイル、N-メチル-N-(ピリジルメチル)カルバモイル等]、

アリール低級アルキルカルバモイル基(アリール基及び低級アルキル基は前記のものを挙げることができる) [例えばペンジルカルバモイル、3,4ーメチレンジオキシペンジルカルバモイル、ジアミノペンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル]、

炭素数3~7のシクロ低級アルキルカルバモイル基(シクロ低級アルキル基は前記のものを挙げることができる) [例えばシクロプロピルカルバモイル、シクロプチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロペキシルカルバモイル。

アリールカルバモイル (アリール基は前記のものを挙げることができる) [例えばフェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等]、

複素環カルバモイル基(複素環は前記のものを挙げることができる) [例えばチアゾリルカルバモイル、チアジアゾリルカルバモイル、ピリジルカルバモイル、トリアゾリルカルバモイル、アトラゾリルカルバモイル、NーメチルーNーピリジンカルバモイル、モルホリノカルバモイル等]、

複素環低級アルキルカルバモイル基(複素環低級アルキル基は前記のものを挙げることができる) [例えばモルホリノエチルカルバモイル、ビリジルメチルカルバモイル、メチレンジオキシベンジルカルバモイル等]、



窒素原子が窒素含有複素環の一員となっているN-ジ置換カルバモイル (例えば モルホリノカルポニル、チオモルホリノカルボニル、1-バーヒドロアゼピニルカルボニル、1, 1-ジオキソチアゾリジンカルボニル、ピベリジノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、4- (2-ヒドロキシエチル) - 1-ピペラジニルカルボニル、4-メチル-1-ピペラジニルカルボニル、カルボキシピロリジノカルボニル等)、

置換スルホニルカルバモイル基など。

また該置換スルホニルカルバモイル基の置換基としては、前記の、炭素数20 までのアルキル基、アルケニル基、ハロ低級アルキル基、アリール低級アルキル 基、ヒドロキシ低級アルキル基、トリ低級アルキルシリル低級アルキル基、低級 アルコキシ低級アルキル基、低級アルキルチオ低級アルキル基、複素環基、又は アリール基等が挙げられ、該アリール基は、前記の、ハロゲン原子、低級アルキ ル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基又はニトロ基等で置換されていて もよい。具体的には、ナフタレンスルホニルカルバモイル、ベンゼンスルホニル カルバモイル、ニトロベンゼンスルホニルカルバモイル、トリハロベンゼンスル ホニルカルバモイル、低級アルコキシベンゼンスルホニルカルバモイル、ハロベ ンゼンスルホニルカルバモイル、モノ又はジ低級アルキルベンゼンスルホニルカ ルバモイル、炭素数1~20のアルカンスルホニルカルバモイル(2、2-ジメ チルエタンスルホニルカルパモイル、ブタンスルホニルカルパモイル、プロパン スルホニルカルバモイル、イソプロパンスルホニルカルバモイル、エタンスルホ ニルカルバモイル、メタンスルホニルカルバモイル、オクタンスルホニルカルバ モイル、ペンタンスルホニルカルバモイル、イソペンタンスルホニルカルバモイ ル、ヘキサンスルホニルカルバモイル等)、トリハロ(低級)アルカンスルホニ ルカルバモイル(トリフルオロメタンスルホニルカルバモイル等)、フェニル(低級)アルカンスルホニルカルバモイル、トリ低級アルカンスルホニルカルバモ イル、低級アルキルチオ低級アルカンスルホニルカルバモイル、低級アルコキシ

27

(低級) アルカンスルホニルカルバモイル、キノリンスルホニルカルバモイル、ヒドロキシ低級アルカンスルホニルカルバモイル(2-ヒドロキシブタンスルホニルカルバモイル、2-ヒドロキシブタンスルホニルカルバモイル、2-ヒドロキシベンタンスルホニルカルバモイル)等、アルケンスルホニルカルバモイル(エチレンスルホニルカルバモイル、1-ベンテンスルホニルカルバモイル等)、複素環スルホニルカルバモイル(2-チオフェンスルホニルカルバモイル、8-キノリンスルホニルカルバモイル等)が挙げられる。

低級アルカノイル基とはアルキル部分の炭素数が6までの直鎖状及び分岐状ア ルキルカルボニル基である。例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、 nープロピルカルボニル基、iープロピルカルボニル基、nープチルカルボニル 基、i-ブチルカルポニル基、sec-ブチルカルポニル基、t-ブチルカルボ ニル基、nーペンチルカルボニル基、i-ベンチルカルボニル基、secーペン チルカルボニル基、2,2-ジメチルプロピルカルボニル基、2-メチルブチル カルボニル基、n-ヘキシルカルボニル基、i-ヘキシルカルボニル基、t-ヘ キシルカルボニル基、sec-ヘキシルカルボニル基、2-メチルベンチルカル ボニル基、3ーメチルペンチルカルボニル基、1-エチルブチルカルボニル基、 2-エチルブチルカルボニル基、1,1-ジメチルブチルカルボニル基、2,2 ージメチルプチルカルボニル基、3,3-ジメチルプチルカルポニル基、及び1 - エチル-1-メチルプロビルカルポニル基などが挙げられる。さらに好適には メチルカルポニル基、エチルカルポニル基、n-プロピルカルボニル基、i-プ ロビルカルボニル基、nーブチルカルボニル基、iーブチルカルボニル基、se c-ブチルカルボニル基、及びt-ブチルカルボニル基など、炭素数1~4のア ルキル基が結合したカルボニル基が挙げられる。

アリール基とは、本明細書全体において炭素数6~10のもの、例えばフェニル基、ナフチル基等を含み、単にナフチル基といった場合は1-ナフチル基、2-ナフチル基を含む。また、そのベンゼン環上及びナフタレン環上に前記のハロゲ

ン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基などの置換基を有していてもよい。

アリール低級アルキル基はベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基、フェニルペンチル基、フェニルペンチル基、フェニルペンチル基、ナフチルメチル基、ナフチルエチル基、ナフチルプロピル基、ナフチルブチル基、ナフチルペンチル基、及びナフチルヘキシル基を含み、前記のアリール基で前記の低級アルキル基が置換されたものを意味する。

アリール低級アルキルオキシ基は、ベンジルオキシ基、1-フェニルエチルオキシ基、2-フェニルエチルオキシ基、フェニルプロピルオキシ基、フェニルブ チルオキシ基、フェニルベンチルオキシ基、フェニルへキシルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、ナフチルエチルオキシ基、ナフチルプロピルオキシ基、ナフチルブチルオキシ基、ナフチルブラーとでは、ナフチルブチルオキシ基、ナフチルブチルオキシ基、ナフチルブラーとでは、サフチルブチルオキシ基等を含み、またそのベンゼン環上及びナフタレン環上に置換基を有していてもよい。

アリール低級アルケニル基は、フェニルエテニル基、ナフチルエテニル基など 、前記アリール基が結合した炭素数6以下のアルケニル基等を含む。

複素環基としては後記のものが挙げられ、具体的にはピリジル基、キノリル基、イソキノリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、ベンゾフラニル基、ジベンゾフラニル基、チアナフタレニル基、1H-1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、テトラゾリル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、インドリル基、ベンズイミダゾリル基等を含み、これらは、例えばハロイソキノリル基、メチルイソキノリル基のように前記のハロゲン原子、低級アルキル基などの置換基を有していてもよい。

また、単にピリジル基といった場合は、2-ピリジル基、3-ピリジル基、及び4-ピリジル基を含み、結合位置を規定するものではない。同様に他の複素環基についても結合位置を規定するものではない。

好適な「複素環基」は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子などの少なくとも1個

ï

の複素原子を有する飽和又は不飽和の単環又は多環複素環基を意味する。 より好ましい例としては、下記の複素環基、

ー窒素原子1ないし5個を有する7ないし12員、好ましくは9又は10員の不飽和縮合複素環基(好ましくは二環基)、たとえばインドリル、イソインドリル、インドリジニル、ペンズイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリル、テトラゾロビリジル、テトラゾロビリダジニル(たとえばテトラゾロ [1,5-b] ビリダジニルなど)、ジヒドロトリアゾロビリダジニルなど;

一硫黄原子1ないし3個を有する7ないし12員、好ましくは9又は10員の不飽和縮合複素環基(好ましくは二環基)又はそのS, S-二酸化物、たとえばジチアナフタレニル(たとえば4H-1,3-ジチアナフタレニル、1,4-ジチアナフタレニルなど)、ベンゾチオフェニル又はそのS,S-二酸化物(たとえばベンゾ [a] チオフェニル又はそのS,S-二酸化物、ベンゾ [b] チオフェニル又はそのS,S-二酸化物など)など;

ー窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは5又は6員の不飽和 複素単環基、たとえばピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリ ジル及びそのN-オキサイド、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル (たとえば4H-1,2,4-トリアゾリル、1H-1,2,3-トリアゾリル、2H-1,2,3-トリアゾリルなど)、テトラゾリル (たとえば1Hーテトラゾリル、2H-テトラゾリルなど)、ジヒドロトリアジニル (たとえば4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアジニル、2,5-ジヒドロ-1,2,4ートリアジニルなど)など;

- 窒素原子1ないし4個を有する3ないし8員、好ましくは5又は6員の飽和複素単環基、たとえばアゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピラゾリジニル、ピペラジニルなど:
- -酸素原子1ないし2個及び窒素原子1ないし3個を有する7ないし12員、好



ましくは9又は10員の不飽和縮合複素環基 (好ましくは二環基)、たとえばベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリルなど;

- -酸素原子1ないし2個及び窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5又は6員の不飽和複素単環基、たとえばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル (たとえば1, 2, 4ーオキサジアゾリル、1, 3, 4ーオキサジアゾリル、1, 2, 5ーオキサジアゾリルなど)など;
- -酸素原子1ないし2個及び窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ま しくは5又は6員の飽和複素単環基、たとえばモルホリニルなど;
- -硫黄原子1ないし2個及び窒素原子1ないし3個を有する7ないし12員、好ましくは9又は10員の不飽和縮合複素環基(好ましくは二環基)、たとえば、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリルなど;
- ー硫黄原子 1 ないし 2 個及び窒素原子 1 ないし 3 個を有する 3 ないし 8 員、好ましくは 5 又は 6 員の不飽和複素単環基、たとえばチアゾリル、 1 , 2 ーチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル (たとえば 1 , 2 , 4 ーチアジアゾリル、 1 , 3 , 4 ーチアジアゾリル、 1 , 2 , 5 ーチアジアゾリル、 1 , 2 , 3 ーチアジアゾリルなど) など ;
- 硫黄原子1ないし2個及び窒素原子1ないし3個を有する3ないし8員、好ましくは5又は6員の飽和複素単環基、たとえばチアゾリジニルなど;
- ー硫黄原子1個を有する3ないし8員、好ましくは5又は6員の不飽和複素単環基、たとえばチエニルなど;などを挙げることができる。

複素環低級アルキル基とは、複素環基で置換された低級アルキル基を意味する

複素環低級アルキルオキシ基とは、複素環低級アルキル基が結合したオキシ基 を意味する。

複素環低級アルケニル基とは、複素環基で置換された低級アルケニル基を意味 する。 好適な「アシル基」としては、脂肪族アシル、芳香族アシル、複素環アシル、ならびに芳香族基又は複素環基が結合した脂肪族アシルであって、カルボン酸、 炭酸、スルホン酸、カルバミン酸などから誘導されたアシルを挙げることができる。

この脂肪族アシルとしては、飽和又は不飽和の非環式又は環式のもの、たとえ ば低級アルカノイル(たとえばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、 イソブチリル、パレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイルなど) など のアルカノイル、低級アルキルスルホニル(たとえばメシル、エチルスルホニル 、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチ ルスルホニル、ベンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルなど) などのアルキル スルホニル、カルバモイル、N-アルキルカルバモイル (たとえばメチルカルバ モイル、エチルカルバモイルなど)、低級アルコキシカルポニル(たとえばメト キシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボ ニル、第三級プトキシカルポニルなど)などのアルコキシカルボニル、低級アル ケニルオキシカルポニル(たとえばビニルオキシカルボニル、アリルオキシカル ボニルなど)などのアルケニルオキシカルボニル、低級アルケノイル(たとえば アクリロイル、メタアクリロイル、クロトノイルなど) などのアルケノイル、シ クロ (低級) アルカンカルポニル (たとえばシクロプロパンカルポニル、シクロ ペンタンカルポニル、シクロヘキサンカルボニルなど)などのシクロアルカンカ ルポニルなどを挙げることができる。

芳香族アシルとしては、C6-C10アロイル(たとえばベンゾイル、トルオイル、キシロイルなど)、N-(C6-C10) アリールカルバモイル(たとえばN-フェニルカルバモイル、N-トリルカルバモイル、N-ナフチルカルバモイルなど)、C6-C10アレーンスルホニル(たとえばベンゼンスルホニル、トシルなど)などを挙げることができる。

複素環アシル、たとえば複素環カルボニル;複素環(低級)アルカノイル(た

とえば複素環アセチル、複素環プロパノイル、複素環プタノイル、複素環ペンタ ノイル、複素環へキサノイルなど);複素環(低級)アルケノイル(たとえば複 素環プロペノイル、複素環プテノイル、複素環ペンテノイル、複素環へキセノイ ルなど);複素環グリオキシロイル;複素環スルフィニル;複素環スルホニル; などを挙げることができる。

芳香族基が結合した脂肪族アシルとしては、フェニル(低級)アルコキシカルボニル(たとえばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど)などのアラルコキシカルボニルなどを挙げることができる。

これらのアシル基は、1個又はそれ以上の適当な置換基、例えばニトロなどで さらに置換されていてもよく、そのような置換基を有する好ましいアシルとして は、ニトロアラルコキシカルボニル (たとえばニトロベンジルオキシカルボニル など) などを挙げることができる。

本発明のインドール誘導体の好適な塩は、無毒性で医薬として許容しうる慣用の塩であり、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などの無機塩基との塩、及びトリエチルアミン、ビリジン、ピコリン、エタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'ージベンジルエチレンアミンなどの有機アミン塩、及び塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸塩、及びギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、酒石酸などの有機カルボン酸塩、及びメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、pートルエンスルホン酸などのスルホン酸付加塩、及びアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性又は酸性アミノ酸といった塩基との塩又は酸付加塩が挙げられる。

本発明の化合物は1か所以上の不斉中心を有することもあり、それゆえ、それらは鏡像体又はジアステレオマーとして存在しうる。さらに、アルケニル基を含有する式の若干の化合物は、シス又はトランス異性体として存在しうる。いずれの場合にも、本発明はそれらの混合物及び各個の異性体をともに包含するもので





33

ある。

本発明の化合物は互変異性体の形で存在する場合もあり、本発明はそれらの混合物及び各個の互変異性体をともに包含するものである。

本発明の化合物及びその塩は、溶媒和物の形をとることもありうるが、これも 本発明の範囲に含まれる。溶媒和物としては、好ましくは、水和物及びエタノー ル和物が挙げられる。

本発明の具体的な化合物としては、式(III)で表されるインドール誘導体 では、6-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル) タンスルホニルカルバモイル) -2-エチルインドール、6-(1-ブタンスル ホニルカルバモイル) -1-(2,4-ジクロロペンジル) -2-メチルインド ール、1-(2、4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ベンタンス ルホニルカルパモイル) インドール、6-(1-ブタンスルホニルカルパモイル) -1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルインドール、6-(1-ブ タンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)インドール 、5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジ ル)インドール、5ー(1ープタンスルホニルカルパモイル)ー1ー(2,4-ジクロロベンジル) インドール、5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、5-ブタンスルホ ニルカルバモイルー3ー(2,4ージクロロベンジル)--1ーメチルインドール 、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ベンタンスルホ ニルカルパモイル) インドール、6-(1-ブタンスルホニルカルパモイル)-**3- (2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール、3- (2, 4-ジ** クロロベンジル) -5-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル) インドール、 3 - (2, 4 - 900ルカルバモイル) インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル



-5-(1-オクタンスルホニルカルパモイル)インドール、5-(ペンゼンス ルホニルカルバモイル) -3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルイン ドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(1-ヘキサンスルホニルカ **- ルバモイル)-2-メチルインドール、3-(ピフェニル-4-イルメチル)-**2 -メチルー5 - (1 -ベンタンスルホニルカルパモイル) インドール、3 - (2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ベンタンスルホニルカルバモイ (1 - 7) ル) インドール、(1 - 7) カンスルホニルカルバモイル) (1 - 3)ジクロロベンゾイル) -2-メチルインドール、3-(2,4-ジクロロベンジ (3-3) (3-ンドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(2-メトキシエタンスルホニルカルパモイル) -2-メチルインドール、3-(4-ベンジルオキシベン ジル) -2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルパモイル) インドール x_1 、 x_2 3 ー (2, 4 ー ジクロロベンジル) ー 5 ー (1 ー ベンタンスルホニルカルバモ イル) -2-プロピルインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エ **チルー5ー(1ーペンタンスルホニルカルパモイル)インドール、3ー(1ーブ** ロモナフタレンー2ーイルメチル)ー2ーメチルー5ー(1ーペンタンスルホニ ルカルパモイル) インドール、3ー((3-クロロビリジン-4-イル) メチル **)-2-メチル-5-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル)インドール、2** ーメチルー5ー(1ーベンタンスルホニルカルバモイル)-3-(4-(2-フ ェニルエテニル)ベンジル)インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5 - (エタンスルホニルカルバモイル) - 2 - プロピルインドール、<math>3 - (2, 1)4-ジクロロペンジル)-2-メチル-5-(2-チオフェンスルホニルカルバ モイル) インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-((4-メトキ シベンゼン) スルホニルカルバモイル) -2-メチルインドール、5-(ベンゼ ンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチル

ルー5ー(1ーペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、3ー((4ーブ ロモイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メチル-5-(1-ベンタンスル ホニルカルバモイル) インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メ チルー5ー(1ーペンター1ーエンスルホニルカルパモイル)インドール、3ー (2,4-ジクロロペンジル)-2-メチル-5-(トリフルオロメタンスルホ ニルカルパモイル) インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(2 , 2-ジメチルプロパンスルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール、3- (2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(8-キノリンスルホニル カルバモイル) インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルー 5-((2-フェニルエタン) スルホニルカルバモイル) インドール、<math>3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルー5-($\alpha-$ トルエンスルホニルカルバ モイル) インドール、5ーシクロヘキサンスルホニルカルバモイルー3ー(2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール、<math>5 - (3 - クロロ - 1 - プロパンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチ ルインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルー5-(プロバ ンスルタム-1-イルカルボニル) インドール、6-(1-ブタンスルホニルカ ルパモイル) -2-(2,4-ジクロロベンジル) -3-メチルインドール、1- (2, 4-ジクロロベンジル) - 3-メチル-6-(1-ベンタンスルホニル カルバモイル) インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルー 5ー((4ーメチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール、3ー(2 , 4ージクロロベンジル)ー2ーメチルー5ー ((4ーニトロベンゼン)スルホ ニルカルバモイル) インドール、5-((4-クロロベンゼン) スルホニルカル バモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、5- $((3- \rho \Box \Box \land \lor \lor \lor \lor)$ スルホニルカルバモイル $) - 3 - (2, 4 - \lor)$ クロロ ペンジル) -2-メチルインドール、5-((2-クロロペンゼン) スルホニル カルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、

3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-((4-フルオロベンゼン)スルホニ ルカルバモイル) -2-メチルインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルー5-(2-ナフタレン)スルホニルカルバモイル)インドール、 ホニルカルバモイル) インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メ チルー5ー((2ーメチルペンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール、3 (2,4-ジクロロベンジル)-5-(2,6-ジメチルベンゼン)スルホニ **ルカルバモイルー2ーメチルインドール、5ー(4ープロモベンゼン)スルホニ** ルカルバモイルー3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、 スルホニルカルバモイル) インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2 ーメチルー5ー((4ービニルペンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール 、5-((4-フェニルアゾベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール、 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) -2-メチル-5-((4-トリフルオロメチルベンゼン)スルホニルカ ルバモイル) インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチル-5 - ((4-メチル-1-ペンタ-1-エン)スルホニルカルバモイル)インドー ル、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-((3,4-ジメトキシベンゼン) スルホニルカルバモイル) -2-メチルインドール、5-((4-t-ブチルベ ンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-(2,4-ジ クロロベンジル) -2-メチル-5-(2-オクタンスルホニルカルバモイル)インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルー5-((4-フ)ェニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール、3-((2-クロロー 4-フェニル) ベンジル) -2-メチル-5-((1-ベンター1-エン) スル

ŝ

ホニルカルパモイル) インドール、3-(2-クロロ-4-フェニルペンジル) -2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール、5-(ペンゼンスルホニルカルパモイル) -3-((2-クロロ-4-フェニル) ペ ンジル) -2-メチルインドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル) -5-((4-エチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) -2-メチルインドール、5 -((4-n-7 チルベンゼン) スルホニルカルバモイル) <math>-3-(2,4-9)クロロベンジル) -2-メチルインドール、5- ((4-n-ブトキシベンゼン) スルホニルカルバモイル) -3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチル インドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオー<math>5-(1ーペンター1ーエン) スルホニルカルバモイル) インドール、5-(ペンゼンス ルホニルカルパモイル) -3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルチオインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオー<math>5-(1-ペンタンスルホニルカルパモイル) インドール、3-(2,4-ジクロロベンジ ル) -2-メチル-5- ((1-ペンタ-1 , 3-ジェン) スルホニルカルバモ イル) インドール、5-((2-シクロプロピルエチレン) スルホニルカルバモ イル) -3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール、<math>3-(2,4) $+4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルー5 - ((4 - メチルー(E) - <math>\beta$ - β チレン) スルホニルカルパモイル) インドール、3-(2,4-ジクロロベンジ ν) $-5-((4-メトキシ-(E)-\beta-スチレン) スルホニルカルバモイル$) - 2 -メチルインドール、3 - (2, 4 -ジクロロベンジル) - 2 -メトキシ メチルー5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3-((1 -プロモナフタレン-2-イル) メチル) -2-メチル-5-((E) - β -ス チレン)スルホニルカルパモイル)インドール、3~((1-ブロモナフタレン -2-イル)メチル)-2-メチル-5-(4-ビニルベンゼン)スルホニルカ ルバモイル) インドール、3-((1-プロモナフタレン-2-イル) メチル) -2-メチル-5-(p-トルエンスルホニルカルバモイル)インドール、5 $(ペンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - ((1 - プロモナフタレン-2 - 4 n) メチル) - 2 - メチルインドール、3 - ((2 - クロロ-4 - フェニル) ペンジル) - 2 - メチルー5 - ((E) - <math>\beta$ - スチレンスルホニルカルバモイル) インドール、3 - ((2 - クロロ-4 - フェニル) ペンジル) - 2 - メチルー5 - ((4 - ビニルペンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール、3 - ((1 - プロモナフタレン-2 - イル) メチル) - 2 - メチルー5 - ((1 - ペンター1 - エン) スルホニルカルバモイル) インドール、3 - ((2 - クロロ-4 - フェニル) ペンジル) - 2 - メチルー5 - (p - トルエンスルホニルカルバモイル) インドール、3 - (4 - プロモ-2 - クロロペンジル) - 2 - メチルー5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、3 - (4 - プロモ-2 - クロロペンジル) - 2 - メチルーカルバモイル) インドール、3 - (2 - クロロー4 - ニトロペンジル) - 2 - メチルーカルバモイル) インドール、3 - (2 - クロロー4 - (2 - フェニルエテニル) ペンジル) - 2 - メチルー5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール、および3 - (2 - クロロー4 - (2 - フェニルエテニル) ペンジル) - 2 - メチルー5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) インドールなどが挙げられる。

また、式(V)で表されるインドール誘導体の具体例としては、 $1-(2-\rho)$ ロロベンジル)-6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-エチル-6-メトキシカルボニルインドール、1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルインドール、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール、6-カルボキシ-1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール、1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルインドール、1-(2, 4-ジクロロベンジル)・2-エチル

(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニルインドール、5-カル ポキシー3-(2,4-ジクロロベンジル)インドール、1-(2,4-ジクロ ロベンジル) -5-メトキシカルボニルインドール、5-カルボキシ-1-(2 , 4 - ジクロロベンジル) インドール、3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 5 ーメトキシカルポニルー2ーメチルインドール、5ーカルポキシー3ー(2,4 ージクロロベンジル) -2-メチルインドール、3-(2,4-ジクロロベンジ ル) -5-メトキシカルボニル-1-メチルインドール、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル) -1-メチルインドール、<math>3-(2, 4-ジクロロベンジル) -6-(メトキシカルボニル) -2-メチルインドール、3-(ビ フェニルー4ーイルメチル) -5- (メトキシカルポニル) -2-メチルインド ール、3-(2-クロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチル インドール、3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルポニル) -2-メチルインドール、3-(4-ベンジルオキシベンジル) -5-(メト キシカルポニル) -2-メチルインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル) -5-(メトキシカルボニル) -2-プロピルインドール、<math>3-(2, 4-ジク)ロロベンジル) -2-エチル-5-(メトキシカルボニル) インドール、3-(2, 4-ジクロロベンジル) -5- (メトキシカルボニル) インドール、3-(1-プロモナフタレン-2-イルメチル) -5- (メトキシカルボニル) -2-メチルインドール、3-((3-クロロビリジン-4-イル)メチル)-5-(メトキシカルポニル) -2-メチルインドール、5-(メトキシカルポニル) -2-メチル-3-(4-(2-フェニルエテニル) ベンジル) インドール、3-((4-クロロイソキノリン-3-イル)メチル)-5-(メトキシカルボニル) - 2 -メチルインドール、3 - ((4 - プロモイソキノリン- 3 - イル) メチ クロロベンゾイル) -6-(メトキシカルボニル) -3-メチルインドール、1 - (2, 4-ジクロロベンジル) - 6- (メトキシカルボニル) - 3-メチルイ

ンドール、6-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルイ ンドール、3-(ピフェニルー4-イルメチル)-5-カルポキシー2-メチル インドール、5-カルボキシ-3-(2-クロロベンジル)-2-メチルインド ール、5-カルポキシー3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルイン ドール、3-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-カルポキシ-2-メチルイ ンドール、5ーカルポキシー3ー(2,4-ジクロロベンジル)-2-プロピル インドール、5-カルボキシー3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチル インドール、5-カルボキシー3-(2,4-ジクロロベンジル)インドール、 3 - (1 - プロモナフタレン - 2 - イルメチル) - 5 - カルポキシー 2 - メチルインドール、5ーカルポキシー3ー((3ークロロビリジン-4ーイル)メチル) -2-メチルインドール、5-カルボキシ-2-メチル-3-(4-(2-フ ェニルエテニル) ベンジル) インドール、5-カルポキシー3-((4-クロロ イソキノリン-3-イル)メチル)-2-メチルインドール、3-((4-ブロ モイソキノリン-3-イル)メチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール 、6-カルポキシー2-(2, 4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール 、6-カルポキシー1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール 、3-(2-クロロー4-フェニルベンジル)-5-メトキシカルボニルー2-メチルインドール、5-カルポキシ-3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル **)-2-メチルインドール、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシ** カルポニルー2ーメチルチオインドール、5ーカルポキシー3ー(2,4ージク ロロペンジル) -2-メチルチオインドール、3-(2,4-ジクロロペンジル)-5-メトキシカルボニル-2-(メトキシメチル)インドール及び5-カル ポキシー3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-(メトキシメチル)インドー ルなどが挙げられる。

以上に述べた本発明のインドール誘導体及びその医薬として許容される塩は、 血糖降下活性に基づき、例えば、耐糖能障害、糖尿病(11型糖尿病)、糖尿病性





WO 98/15530

PCT/JP97/03592

41

合併症(糖尿病性腎症、糖尿病性神経障害、糖尿病性網膜症等)、インスリン抵 抗性症候群(インスリン受容体異常症、Rabson-Mendenhall症候群、レブリコニズ ム、Kobberling-Dunnigan症候群、Seip症候群、Lawrence症候群、Cushing症候群 、先端巨大症など)、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患(狭 心症、心不全等)、及び高血糖症(例えば摂食障害等の異常糖代謝で特徴づけら れるもの)、高血圧症、さらにはcGMP-PDE (特にPDE-V) 阻害作用 、平滑筋弛緩作用、気管支拡張作用、血管拡張作用、平滑筋細胞抑制作用、アレー ルギー抑制作用等に基づき、狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球 体疾患(例えば糖尿病性糸球体硬化症など)、尿細管間質性疾患(例えばFK506、 シクロスポリンなどにより誘発された腎臓病)、腎不全、アテローム性動脈硬化 、血管狭窄(例えば経皮性動脈形成術後のもの)、末梢血管疾患、脳卒中、慢性 可逆性閉塞性疾患(例えば気管支炎、喘息(慢性喘息、アレルギー性喘息))、 アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患(例えば 過敏症腸症候群)、インポテンス(例えば器質的インポテンス、精神的インポテ ンスなど)、糖尿病合併症(例えば糖尿病性壊そ、糖尿病性関節症、糖尿病性糸 球体硬化症、糖尿病性皮膚障害、糖尿病性神経障害、糖尿病性白内障、糖尿病性 網膜症など)、骨粗鬆症(特に糖尿病性もしくは前糖尿病症状によるもの)、腎 炎、癌悪液質、PTCA後の再狭窄の種々の疾患の治療及び予防にも有用である

この発明のインドール誘導体を治療目的に用いるにあたっては、経口投与、非 経口投与及び外用投与に適した有機もしくは無機固体状もしくは液体賦形剤のよ うな、医薬として許容される担体と混合し、前記誘導体を有効成分として含有す る常用の医薬製剤の形として使用される。医薬製剤は錠剤、顆粒、粉剤、カプセ ルのような固体状であってもよく、また溶液、懸濁液、シロップ、エマルジョン 、レモネード等のような液状であってもよい。

必要に応じて上記製剤中に助剤、安定剤、湿潤剤及びその他、乳糖、クエン酸





PCT/JP97/03592

42

、酒石酸、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、白土、しょ糖、コーンスターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ベクチン、落花生油、オリーブ油、カカオ油、エチレングリコール等のような通常使用される添加剤が含まれていてもよい。前記誘導体の使用量は患者の年齢、条件及び疾患の種類や状態、使用する前記誘導体の種類により変化するが、一般的には経口投与の場合、1~100mg/kg、筋注や静注の場合0.1~10mg/kgを一日に1~4回投与する。

図面の簡単な説明

図1は、化合物(30)~(34)の化学式を示す図である。

図2は、化合物(35)~(39)の化学式を示す図である。

図3は、化合物(40)~(44)の化学式を示す図である。

図4は、化合物(45)~(49)の化学式を示す図である。

図5は、化合物(50)~(54)の化学式を示す図である。

図 6 は、化合物 (55)~(59)の化学式を示す図である。

図7は、化合物(60)~(64)の化学式を示す図である。

図8は、化合物(65)~(69)の化学式を示す図である。

図9は、化合物(70)~(74)の化学式を示す図である。

図10は、化合物(75)~(79)の化学式を示す図である。

図11は、化合物(80)~(84)の化学式を示す図である。

図12は、化合物(85)~(89)の化学式を示す図である。

図13は、化合物(90)~(94)の化学式を示す図である。

図14は、化合物(95)~(99)の化学式を示す図である。

図15は、化合物(100)~(104)の化学式を示す図である。

図16は、化合物(105)~(109)の化学式を示す図である。

図17は、化合物(110)~(114)の化学式を示す図である。

図18は、化合物(115)~(119)の化学式を示す図である。

図19は、化合物(120)~(124)の化学式を示す図である。

図20は、化合物(125)~(129)の化学式を示す図である。

図21は、化合物(130)~(134)の化学式を示す図である。

図22は、化合物(135)~(139)の化学式を示す図である。

図23は、化合物(140)~(144)の化学式を示す図である。

図24は、化合物(145)~(149)の化学式を示す図である。

図25は、化合物(150)~(154)の化学式を示す図である。

図26は、化合物(155)~(159)の化学式を示す図である。

図27は、化合物(160)~(164)の化学式を示す図である。

図28は、化合物(165)~(169)の化学式を示す図である。

図29は、化合物(170)~(173)の化学式を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明は、これらの実施例 に限定されるものではない。

〈製造例1; 4-(2-オキソプロビル)-3-ニトロ安息香酸メチル〉 US-5212195の方法で合成したE-4-(2-ジメチルアミノビニル)-3-ニトロ安息香酸メチル(5.0g)とビリジン(2.6ml)の塩化メチレン(60ml)溶液に塩化アセチル(2ml)を加え、室温で20時間撹拌した。水を加えて反応を停止し、有機層を濃縮した。残渣に1,4-ジオキサン(25ml)と水(13ml)を加えて16時間加熱還流した。減圧下、溶媒を留去した後、酢酸エチルと水を加え抽出した。有機層を飽和食塩水溶液で洗い濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製することにより、4-(2-オキソプロビル)-3-ニトロ安息香酸メチル(4.12g)を得た。

[化合物の物性]

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}, \delta): 2.35(3H, s), 3.97(3H, s), 4.19(2H, s), 7.37(1H, d, J)$



=7.9Hz), 8.24(1H, d, J=7.9Hz), 8.75(1H, s).

<製造例2; 6-メトキシカルポニル-2-メチルインドール>

4-(2-オキソプロピル)-3-ニトロ安息香酸メチル (3.86g)、還元鉄 (9.0g) と酢酸 (40ml) の混合溶液を90℃で24時間撹拌した。固体を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製することにより 6-メトキシカルポニルー2-メチルインドール (0.890g) を得た。

44

[化合物の物性]

'H-NMR(CDCl₃, δ): 2.46(3H, s), 3.90(3H, s), 6.25(1H, s), 7.48(1H, d, J=8.3Hz), 7.72(1H, dd, J=1.4Hz 及び 8.3Hz), 7.97(1H, s), 8.39(1H, brs)。

6-メトキシカルポニルー2-メチルインドール(0.89g)、臭化2-クロロベンジル(1.45g)、炭酸カリウム(0.780g)及びN,Nージメチルホルムアミド(2 ml)の混合物を 80° Cで18時間撹拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液 : ヘキサン/クロロホルム = 3/1)で精製することにより、1-(2-クロロベンジル)-6-メトキシカルボニルー2-メチルインドール(30)(0.660g)を得た。

[化合物(30)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, る): 2.35(3H, s), 3.88(3H, s), 5.41(2H, s), 6.17(1H, d, J=7.8Hz), 6.42(1H, s), 7.02(1H, t, J=7.6Hz), 7.18(1H, t, J=7.1Hz), 7.42(1H, d, J=8.0Hz), 7.58(1H, d, J=8.3Hz), 7.80(1H, dd, J=1.2 及び 8.3Hz)。

〈実施例 2; 6 ーカルポキシー 1 ー (2 ークロロベンジル) ー 2 ーメチルインドール (3 1) の合成>

ール (7.0g) の混合物を2.5時間還流した。冷却後、10%塩酸水でpH4に調整し、析出した結晶を濾別乾燥することにより、6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル) -2-メチルインドール <math>(3.1)(0.480g)を得た。

[化合物(31)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d6, δ): 2.35(3H, s), 5.53(2H, s), 6.13(1H, d, J=7.6Hz), 6. 46(1H, s), 7.15(1H, t, J=7.6Hz), 7.28(1H, t, J=7.6Hz), 7.54(2H, t, J=8.3 Hz), 7.62(1H, d, J=8.3Hz), 12.49(1H, brs).

6-カルボキシ-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール(0.47 0g)のN,N-ジメチルホルムアミド(10m1)溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール(0.508g)を加え、室温で1時間撹拌した。続いてベンゼンスルホンアミド(0.493g)とジアザビシクロウンデセン(0.477g)を加え、 100° Cで72時間撹拌した。減圧下、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:クロロホルム)で精製することにより、6-(ペンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドールを得た。これを少量の酢酸エチルに溶かし、ヘキサンを加えた。析出した結晶を濾別、乾燥することにより、<math>6-(ペンゼンスルホニルカルバモイル)-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール(32)(<math>0.440g)を得た。

[化合物(32)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 2.30(3H, s), 5.50(2H, s), 6.05(1H, d, J=7.7Hz), 6. 45(1H, s), 7.14(1H, t, J=7.6Hz), 7.29(1H, t, J=7.7Hz), 7.48-7.68(6H, m), 7.89-8.01(3H, m), 12.22(1H, brs).

<製造例3; 4-(2-オキソブチル)-3-ニトロ安息香酸メチル>製造例1の方法に従い、E-4-(2-ジメチルアミノビニル)-3-ニトロ安息香酸メチル (6.30g)、ビリジン (3.2<math>ml)、塩化プロビオニル (3.26g)、及



46

び塩化メチレン (60m1) の混合液を11時間加熱還流し、続いて1, 4-ジオキサンと水溶液中で16時間加熱還流することにより4-(2-オキソブチル) -3-21・10 安息香酸メチル (5.63g) を得た。

「化合物の物性]

'H-NMR(CDCl₃, る): 1.12(3H, t, J=7.3Hz), 2.65(2H, q, J=7.3Hz), 3.97(3H, s), 4.18(2H, s), 7.37(1H, d, J=7.9Hz), 8.22(1H, dd, J=1.7 及び 7.9Hz), 8.73(1H, d, J=1.7Hz)。

<製造例4; 2-エチルー6-メトキシカルポニルインドール>

製造例 2 の方法に従い、4 ~ (2-オキソプチル) - <math>3 - 二トロ安息香酸メチル (5.60g) 及び還元鉄 (13.0g) から、2 - エチル - 6 - メトキシカルボニルインドール (2.55g) を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 1.37(3H, t, J=7.6Hz), 2.83(2H, q, J=7.6Hz), 3.92(3H, s), 6.30(1H, s), 7.53(1H, d, J=8.3Hz), 7.76(1H, d, J=8.3Hz), 8.05(1H, s), 8.20(1H, brs)_o

<実施例4; 1-(ピフェニルー4-イルメチル)-2-エチルー6-メト キシカルポニルインドール (33) の合成>

実施例 1 の方法に従い、2-xチルー6-xトキシカルボニルインドール(2. 55g)、臭化4-ピフェニルメチル(4.00g)及び炭酸カリウム(2.07g)から1-(ピフェニルー4-イルメチル)-2-エチルー6-メトキシカルボニルインドール(3 3)(2.50g)を得た。このものは直ちに次の反応に用いた。

実施例3の方法に従い、1-(ピフェニル-4-7 ルメチル)-2-エチル-6-メトキシカルボニルインドール (2.50g) から<math>1-(ピフェニル-4-7 ルメチル)-6-カルボキシ-2-エチルインドール (34) (1.29g) を得た。

[化合物(34)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ) 1.26(3H, t, J=7.5Hz), 2.76(2H, q, J=7.5Hz), 5.30(2H, s), 6.24(1H, S), 7.35-7.74(11H, m), 7.94(1H, s), 12.57(1H, brs).

マ実施例 6; 1-(ピフェニル-4-イルメチル)-6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-2-エチルインドール(35)の合成>

実施例3の方法に従い、1-(ピフェニルー4-イルメチル)-6-カルボキシー2-エチルインドール (0.400g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.365g)、<math>1-プタンスルホンアミド (0.309g)及びジアザピシクロウンデセン (0.343g)から1-(ピフェニルー4-イルメチル)-6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-2-エチルインドール (3.5) (0.360g)を得た。

[化合物(35)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d6, δ) 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.23(3H, t, J=7.5Hz), 1.37(2H, m), 1.64(2H, m), 2.70(2H, q, J=7.4Hz), 3.28(2H, m), 5.31(2H, s), 6.17(1 H, s), 7.39(1H, t, J=7.4Hz), 7.43-7.51(3H, m), 7.59(2H, d, J=8.2Hz), 7.6 6-7.72(3H, m), 7.75(2H, d, J=8.2Hz), 8.11(1H, s), 11.96(1H, brs), IR(Nujol) : 1650cm⁻¹,

. mp : 71−83°C。

〈実施例7; 1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール(36)の合成>

実施例 1 の方法に従い、6 ーメトキシカルボニルー 2 ーメチルインドール(1. 59g)、塩化 2 、4 ージクロロベンジル(2. 14g)、炭酸カリウム(1. 51g)及びヨウ化ナトリウム(1. 26g)から 1 ー(2 、4 ージクロロベンジル)ー 6 ーメトキシカルボニルー 2 ーメチルインドール(3 6)(1. 71g)を得た。

[化合物(36)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, δ): 2.31(3H, s), 3.94(3H, s), 5.29(2H, s), 6.11(1H, s), 7.26(1H, dd, J=2.0 及び 8.2Hz), 7.32(1H, d, J=8.1Hz), 7.48(2H, m), 7.76(

1H, d, J=8.3Hz), 8.02(1H, s).

く実施例8; 6-カルポキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(37)の合成>

実施例2の方法に従い、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-メトキシカルボニル-2-メチルインドール(1.70g)から<math>6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(37)(1.21g)を得た。

「化合物(37)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 2.35(3H, s), 5.35(2H, s), 6.22(1H, s), 7.45-7.50(2 H, m), 7.55-7.61(2H, m), 7.74(1H, d, J=2.1Hz), 7.87(1H, s), 12.57(1H, br s).

〈実施例9; 6-(1-7タンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-9)ジクロロベンジル) -2-メチルインドール(3.8)の合成>

実施例3の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール (0.370g) 、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.269g) 、<math>1-プタンスルホンアミド (0.228g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.253g) から <math>1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(1-ブタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール (38) (0.270g) を得た。

[化合物(38)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, δ): 0.90(3H, t), 1.44(2H, m), 1.82(2H, m), 3.10(2H, m), 5.26(2H, s), 6.11(1H, s), 7.20-7.30(2H, m), 7.42-7.49(2H, m), 7.52-7.59(1H, m), 7.97(1H,s).

IR(neat): 1682cm-1.

油状。

〈実施例10; 1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルー6-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル)インドール(39)の合成>
実施例3の方法に従い、6-カルボキシー1-(2,4-ジクロロベンジル)

-2-メチルインドール(0.668g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.649g)、1-ベンタンスルホンアミド(0.605g)及びジアザビシクロウンデセン(0.609g)から1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-6-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル)インドール(39)(0.482g)を得た。

[化合物(39)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.30(2H, m), 1.39(2H, m), 1.72(2H, m), 2.28(3H, s), 3.53(2H, t, J=7.7Hz), 5.43(2H, s), 6.23(1H, s), 7.51(1H, dd, J=2.0 及び 8.2Hz), 7.53(1H, d, J=8.4Hz), 7.59(1H, d, J=8.4Hz), 7.61(1H, dd, J=2.0 及び 8.2Hz), 7.77(1H, d, J=2.0Hz), 8.04(1H, s), 11.94(1H, s)。

IR(neat): 1685cm⁻¹

油状。

〈実施例11; 1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルー6-メトキシカルボニルインドール(40)の合成>

実施例1の方法に従い、2-エチルー6-メトキシカルポニルインドール(4.88g)、塩化2, 4-ジクロロベンジル(6.10g)、炭酸カリウム(4.31g)及びヨウカリウム(3.98g)から1-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-エチルー 6-メトキシカルポニルインドール(40)(2.70g)を得た。

[化合物(40)の物性]

'H-NMR(CDCl₂, る): 1.33(3H, t, J=7.4Hz), 2.64(2H, q, J=7.4Hz), 3.89(3H, s), 5.37(2H, s), 6.08(1H, d, J=8.4Hz), 6.45(1H, s), 6.99(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.45(1H, d, J=2.0Hz), 7.61(1H, d, J=8.3Hz), 7.81(1H, d, J=8.3Hz), 7.88(1H,s)。

く実施例12; 6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルインドール(41)の合成>

実施例2の方法に従い、1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルー6

ーメトキシカルポニルインドール (0.959g) から6 - カルポキシー1 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチルインドール (41) (0.837g) を得た。 [化合物 (41) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d6, δ): 1.24(3H, t, J=7.4Hz), 2.67(2H, q, J=7.5Hz), 5.53(2 H, s), 6.09(1H, d, J=8.4Hz), 6.48(1H, s), 7.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.59(1H, d, J=8.3Hz), 7.64(1H, d, J=8.3Hz), 7.72(1H, d, J=2.0Hz), 7.88(1H,s).

実施例3の方法に従い、6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル) -2-エチルインドール(0.801g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.567g)、<math>1-プタンスルホンアミド(0.480g)及びジアザビシクロウンデセン(0.533g)から6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-1-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルインドール(42)(0.220g)を得た。

[化合物(42)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 0.84(3H, t, J=7.3Hz), 1.22(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2 H, m), 1.64(2H, m), 2.63(2H, m), 3.48(2H, m), 5.51(2H, s), 6.05(1H, d, J=8.5Hz), 6.50(1H, s), 7.26(1H, dd, J=1.9 及び 8.4Hz), 7.63(2H, m), 7.72(1H, d, J=2.0Hz), 8.06(1H, s), 11.70(1H, s)。

IR(Nujol): 1682cm⁻¹.

mp: 162.2-162.7°C.

<製造例5; 6-メトキシカルポニルインドール>

テトラヒドロフラン (30ml)、エタノール (30ml) 及び水 (100ml) の混合溶媒に、E-4-(2-ジメチルアミノビニル)-3-ニトロ安息香酸メチル (10.0g) 及びハイドロサルファイトナトリウム (104.5g) を加え、70℃で2時間撹拌した。室温まで冷却した後、飽和食塩水を加えクロロホルム抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(

溶離液: \land キサン/酢酸エチル=2/1 \sim 1/1) で精製することにより、6 -メトキシカルポニルインドール (2.79g) を得た。

[化合物の物性]

'H-NMR(CDCl₃, る): 3.93(3H, s), 6.60(1H, s), 7.37(1H, m), 7.66(1H, d, J=8.3Hz), 7.81(1H, dd, J=1.3 及び 8.3Hz), 8.17(1H, s), 8.52(1H, brs)。

〈実施例14; 1-(2, 4-ジクロロベンジル) -6-メトキシカルボニルインドール(43)の合成>

実施例 1 の方法に従い、6 ーメトキシカルボニルインドール(2.79g)、塩化 2 , 4 ージクロロベンジル(4.67g)、炭酸カリウム(3.30g)及びヨウ化カリウム(3.96g)から 1 ー(2 ,4 ージクロロベンジル)-6 ーメトキシカルボニルインドール(4 3)(1.97g)を得た。

[化合物(43)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, る): 3.91(3H, s), 5.43(2H, s), 6.47(1H, d, J=8.3Hz), 6.63 (1H, d, J=3.2Hz), 7.07(1H, dd, J=1.3 及び 8.4Hz), 7.26(1H, d, J=1.0Hz), 7.45(1H, d, J=1.5Hz), 7.68(1H, d, J=8.3Hz), 7.83(1H, dt, J=1.0 及び 8.4 Hz), 8.01(1H, s)。

<実施例15; 6-カルポキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)インドール(44)の合成>

実施例2の方法に従い、1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-メトキシカルポニルインドール(1.67g)から<math>6-カルポキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)インドール(4.4)(1.55g)を得た。

[化合物(44)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 5.59(2H, s), 6.61(2H, m), 7.32(1H, d, J=8.2Hz), 7.65(3H, s), 7.69(1H, s), 8.00(1H, s).



実施例 3 の方法に従い、6 ーカルボキシー1 ー(2 ,4 ージクロロベンジル)インドール(0.800g)、N 、N ーカルボニルジイミダゾール(0.567g)、1 ープタンスルホンアミド(0.480g)及びジアザビシクロウンデセン(0.533g)から 6 ー(1 ープタンスルホニルカルバモイル)-1 ー(2 ,4 ージクロロベンジル)インドール(4 5)(0.307g)を得た。

[化合物(45)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 0.84(3H, m), 1.38(2H, m), 1.65(2H, m), 3.47(2H, m), 5.57(2H, s), 6.53(1H, d, J=8.4Hz), 6.64(1H, d, J=3.0Hz), 7.32(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.66(3H, m), 7.71(1H, d, J=2.0Hz), 8.13(1H, s), 11.79(1H, s)。

IR(neat): 1694cm-1.

油状。

<製造例6; ヨウ化2,4-ジクロロベンジル>

塩化 2 、4 ージクロロベンジル(23.45g)、ヨウ化カリウム(47.88g)をアセトン(100ml)中、室温で24時間撹拌した。濃縮後、t ーブチルメチルエーテル(300ml)、水(100ml)を添加し、抽出した。水洗、乾燥後濃縮して、ヨウ化 2 、4 ージクロロベンジル(34.49g)を得た。

[化合物の物性]

'H-NMR(CDCl₃, る): 4.48(2H, s), 7.19(1H, dd, J=2.2 及び 8.3Hz), 7.34(1 H, d, J=8.3Hz), 7.36(1H, d, J=2.2Hz)。

<実施例17; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニルインドール(46)>

5-メトキシカルボニルインドール(17.52g)、ヨウ化2 、4-ジクロロベンジル(34.49g)のジオキサン(200m1)溶液に酸化銀(28.09g)を添加し、6.5時間 還流下撹拌した。不溶物を濾過し、濾液を減圧濃縮して得た油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液 : ヘキサン/酢酸エチル=4/1)で精製し

た。さらにヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニルインドール(46)(5.49g)を得た。

[化合物(46)の物性]

「H-NMR(CDCl₃, る): 3.92(3H, s), 4.20(2H, s), 6.98(1H, d, J=2.3Hz), 7.09 -7.13(2H, m), 7.38(1H, d, J=9.1Hz), 7.42(1H, d, J=1.9Hz), 7.92(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.22(1H, brs), 8.31(1H, d, J=1.2Hz)。

実施例2の方法に従い、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニルインドール(5.02g)から<math>5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)インドール(47)(4.64g)を得た。

[化合物(47)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 4.15(2H, s), 7.22-7.24(2H, m), 7.31(1H, dd, J=2.0及び 8.3Hz), 7.41(1H, d, J=8.7Hz), 7.59(1H, d, J=2.0Hz), 7.71(1H, dd, J=1.4 及び 8.7Hz), 8.12(1H, brs), 11.30(1H, brs), 12.39(1H, brs)。

[化合物(48)の物性]

「H-NMR(DMSO-d6, δ): 0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.40(2H, m), 1.67(2H, m), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 4.16(2H, s), 7.21(1H, d, J=2.2Hz), 7.25(1H, d, J=8.3 Hz), 7.33(1H, dd, J=2.1 及び J=8.3Hz), 7.44(1H, d, J=8.6Hz), 7.60(1H, d,



PCT/JP97/03592

54

J=2.1Hz), 7.71(1H, dd, J=1.7 及び 8.6Hz), 8.28(1H, d, J=1.2Hz), 11.37(1 H, brs), 11.77(1H, s)。

IR(KBr): 1662cm⁻¹.

mp: 165.5-166.2°C.

Mass(FD): m/e 438(M).

5-メトキシカルボニルインドール(6.49g)、60%水素化ナトリウム(2.24g) 、N,N-ジメチルホルムアミドの混合物に氷水浴冷却下、塩化 2 , 4-ジクロロベンジル(8.68g)を添加した。室温で20時間撹拌後、水を添加し酢酸エチル抽出した。水洗後有機層を乾燥、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: α : α

[化合物(49)の物性]

'H-NMR(CDCl₂, る): 3.93(3H, s), 5.39(2H, s), 6.49(1H, d, J=8.4Hz), 6.69 (1H, d, J=3.2Hz), 7.08(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.17(1H, d, J=3.2Hz), 7.23(1H, d, J=8.6Hz), 7.45(1H, d, J=2.0Hz), 7.89(1H, dd, J=1.4 及び 8.6Hz), 8.43(1H, s)。

実施例2の方法に従い、1-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニルインドール(5.02g)から<math>5-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)インドール(50)(4.52g)を得た。

[化合物(50)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d6, δ): 5.53(2H, s), 6.64(1H, d, J=8.4Hz), 6.68(1H, d, J=3

.1Hz), 7.31(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.45(1H, d, J=8.7Hz), 7.53(1H, d, J=3.2Hz), 7.67(1H, d, J=2.1Hz), 7.73(1H, dd, J=1.5 及び 8.7Hz), 8.27(1H, d, J=1.3Hz), 12.48(1H, brs)。

〈実施例22; 5-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-1-(2, 4-ジクロロベンジル)インドール(51)の合成>

実施例3の方法に従い、5-カルポキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル) インドール (0.96g)、N,N'-カルポニルジイミダゾール <math>(0.73g)、1-プタンスルホンアミド <math>(0.62g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.69g) から5-(1-プタンスルホニルカルバモイル) <math>-1-(2,4-ジクロロベンジル) インドール (51) (0.44g) を得た。

[化合物(51)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, る): 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 3.51(2H, t, J=7.7Hz), 5.55(2H, s), 6.64(1H, d, J=8.4Hz), 6.70(1H, d, J=3.2 Hz), 7.32(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.51(1H, d, J=8.7Hz), 7.56(1H, d, J=3.2Hz), 7.68(1H, d, J=2.1Hz), 7.72(1H, dd, J=1.6 及び 8.7Hz), 8.31(1H, d, J=1.5Hz), 11.83(1H, s)。

IR(KBr) : 1646cm⁻¹

mp: 143.8-144.8°C.

く製造例7; 3-(2-オキソプロピル)-4-ニトロ安息香酸メチル>

製造例 1 の方法に従い、E-3-(2-3)メチルアミノビニル)-4-ニトロ安息香酸メチル(45.05g)、ビリジン(23.51g)、塩化アセチル(21.20g)、及び塩化メチレン(200ml)の混合液を室温で61時間撹拌し、続いて 1 、4-ジオキサンと水溶液中で18時間加熱還流することにより 3-(2-オキソプロビル)-4ーニトロ安息香酸メチル(19.67g)を得た。

[化合物の物性]

 $^{1}H-NMR(CDCl_{3}, \delta): 2.34(3H, s), 3.96(3H, s), 4.18(2H, s), 7.95(1H, d, J)$

=1.8Hz), 8.10(1H, dd, J=1.8 及び 8.5Hz), 8.15(1H, d, J=8.5Hz)。

<製造例8; 5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール>

製造例 5 の方法に従い、3-(2-オキソプロビル)-4-ニトロ安息香酸メチル(<math>18.98g)とハイドロサルファイトナトリウム(208.92g)から 5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール(<math>8.25g)を得た。

[化合物の物性]

¹H-NMR(CDCl₃, δ): 2.46(3H, s), 3.92(3H, s), 6.31(1H, s),7.28(1H, d, J=8.5Hz), 7.83(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.08(1H, brs), 8.27(1H, s)。

<実施例23; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール(52)の合成>

実施例 1 7 の方法に従い、5 ーメトキシカルポニルー 2 ーメチルインドール(7.57g)、ヨウ化 2 , 4 ージクロロベンジル(13.77g)及び酸化銀(11.33g)から 3 ー (2 , 4 ージクロロベンジル) - 5 ーメトキシカルポニルー 2 ーメチルインドール(5 2)(6.97g)を得た。

[化合物(52)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, る): 2.36(3H, s), 3.89(3H, s), 4.11(2H, s), 6.83(1H, d, J=8.3Hz), 7.03(1H, dd, J=2.1 及び 8.3Hz), 7.31(1H, d, J=8.6Hz), 7.41(1H, d, J=2.1Hz), 7.85(1H, dd, J=1.5 及び 8.6Hz), 8.09(1H, s), 8.11(1H, brs)

実施例3の方法に従い、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール(1.74g)から5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(53)(0.77g)を得た。

[化合物(53)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d6, δ): 2.34(3H, s), 4.08(2H, s), 6.98(1H, d, J=8.4Hz), 7

.26(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.31(1H, d, J=8.5Hz), 7.59(1H, d, J=2.1Hz), 7.62(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 7.87(1H, s), 11.29(1H, s), 12.32(1H, s)。

[化合物(54)の物性]

"H-NMR(DMSO-d6, る): 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.38(2H, m), 1.65(2H, m), 2.30(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 4.08(2H, s), 6.93(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.60(1H, d, J=2.2Hz), 7.63(1H, dd, J=1.7 及び 8.5Hz), 8.04(1H, s), 11.39(1H, s), 11.68(1H, s)

ジル) -2-メチルインドール (54) (0.49g) を得た。

IR(Nujol): 1673cm⁻¹.

mp: 174.9-175.4°C.

3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニルインドール(0.34g)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液に、<math>60%水素化ナトリウム(0.07g)続いてヨウ化メチル(0.18g)を添加し、室温で19時間撹拌した。減圧濃縮後、水と酢酸エチルを添加し抽出した。水洗、乾燥後濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: (2,4-1) で精製し、(2,4-1) で精製し、(2,4-1) でオサン/酢酸エチル=(2,4-1) でオサン/アンジル (3,4-1) でオリンジル (3,4-1) でオリンジル (3,4-1) でオリングル (4,4-1) でオリ

(0.30g) を得た。

[化合物(55)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, る): 3.76(3H, s), 3.92(3H, s), 4.17(2H, s), 6.80(1H, s), 7.09-7.13(2H, m), 7.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.41(1H, d, J=1.8Hz), 7.93(1H, d d, J=1.6 及び 8.7Hz), 8.30(1H, d, J=1.2Hz)。

実施例3の方法に従い、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-1-メチルインドール(0.89g)から<math>5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-1-メチルインドール(56)(0.83g)を得た。

[化合物(56)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d6, る): 3.76(3H, s), 4.14(2H, s), 7.17(1H, s), 7.26(1H, d, J=8.3Hz), 7.33(1H, dd, J=2.1 及び 8.3Hz), 7.46(1H, d, J=8.7Hz), 7.60(1H, d, J=2.1Hz), 7.75(1H, dd, J=1.5 及び 8.7Hz), 8.13(1H, d, J=1.1Hz), 12.45(1H, brs)。

実施例3の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -1-メチルインドール(0.80g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.58g)、<math>1-プタンスルホンアミド(0.49g)及びジアザビシクロウンデセン(0.56g)から5-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-1-メチルインドール(57)(0.80g)を得た。

[化合物(57)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ): 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.40(2H, m), 1.68(2H, m), 3. 52(2H, t, J=7.7Hz), 3.76(3H, s), 4.15(2H, s), 7.16(1H, s), 7.28(1H, d, J=8.3Hz), 7.34(1H, dd, J=2.0 及び 8.3Hz), 7.51(1H, d, J=8.8Hz), 7.60(1H,



WO 98/15530

PCT/JP97/03592

59

d, J=2.0Hz), 7.77(1H, dd, J=1.4 及び 8.8Hz), 8.30(1H, d, J=1.1Hz), 11.80 (1H, s)。

IR(Nujol): 1680cm⁻¹.

泡状物。

く製造例9: 6-メトキシカルポニル-2-メチルインドール>

4-(2-オキソプロピル)-3-ニトロ安息香酸メチル (3.86g)、還元鉄(9.0g)と酢酸 (40ml) の混合溶液を<math>9.0 $\mathbb C$ で 2.4 時間撹拌した。固体を濾別し、滤液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製することにより6-メトキシカルポニル-2-メチルインドール (0.890g) を得た。

[化合物の物性]

'H-NMR(CDCl₃, る ppm): 2.46(3H, s), 3.90(3H, s), 6.25(1H, s), 7.48(1H, d, J=8.3Hz), 7.72(1H, dd, J=1.4Hz 及び 8.3Hz), 7.97(1H, s), 8.39(1H, brs).

〈製造例10; 5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール〉 4-ニトロ-3-(オキソプロビル)安息香酸メチル(13.0g)のエタノール (10ml)溶液に、窒素雰囲気下で、パラジウムー炭素(5%, 2.6g)を加えた。 水素置換した後、室温で3時間、60℃で19時間撹拌した。固体を濾別した後、滤液を濃縮して得られた油状物に、トルエンを加えて結晶化させた。結晶を集め、乾燥することにより5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(8.42g)を得た。

[化合物の物性]

'H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 2.45(3H, s), 3.92(3H, s), 6.30(1H, d, J=0.7Hz), 7.27(1H, d, J=8.3Hz), 7.83(1H, dd, J=8.5 及び 1.6Hz), 8.14(1H, brs), 8.2 7(1H, s)。

<製造例11; 5-(メトキシカルポニル)-2-プロピルインドール>



4-=トロー3- (2-オキソペンチル) 安息香酸メチル (5.42g) をテトラヒドロフラン (20ml) とエタノール (20ml) の混合溶媒に溶かし、ハイドロサルファイトナトリウム (52.2g) と水 (60ml) の懸濁液を加えた。 2時間遵流させた後、酢酸エチル (300ml) と水 (200ml) を加えて、分液した。有機層を食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、 5- (メトキシカルボニル) - 2 - プロピルインドール (3.16g) を得た。

[化合物の物性]

'H-NMR(CDCl₃, るppm): 1.02(3H, t, J=7.5Hz), 1.77(2H, m), 2.75(2H, t, J=7.6Hz), 3.92(3H, s), 6.33(1H, dd, J=0.8 及び 1.7Hz), 7.29(1H, d, J=8.5Hz), 7.83(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.07(1H, brs), 8.28(1H, d, J=1.2Hz)。

<製造例12; 2-エチル-5-(メトキシカルボニル)インドール>

製造例 1 1 の方法に従い、4 ーニトロー 3 ー (2 ーオキソブチル) 安息香酸メチル (3.77g)、及びハイドロサルファイトナトリウム (39.17g) から 2 ーエチルー5ー (メトキシカルボニル) インドール (1.88g) を得た。

[化合物の物性]

'H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.36(3H, t, J=7.6Hz), 2.81(2H, q, J=7.6Hz), 3.92(3 H, s), 6.33(1H, d, J=0.8Hz), 7.29(1H, d, J=8.5Hz), 7.83(1H, dd, J=1.6 及 ∇ 8.5Hz), 8.08(1H, brs), 8.29(1H, s)。

<製造例13; 5-(メトキシカルポニル)インドール>

5-カルボキシインドール(16.0g)、炭酸水素ナトリウム(26.68g)、ヨウ 化メチル(61.11g)及びN,<math>N-ジメチルホルムアミド(30m1)の混合物を室温で4日、撹拌した。水と酢酸エチルを加えて分液した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥、濃縮して<math>5-(メトキシカルボニル)インドール(13.74g)を得た。

[化合物の物性]

'H-NMB(CDC1₃, δ ppm): 3.93(3H, s), 6.65(1H, s), 7.27(1H, m), 7.40(1H, d, J=8.6Hz), 7.91(1H, dd, J=8.6 及び 1.6Hz), 8.42(1H, s), 8.46(1H, brs)。 <製造例14; 6-(メトキシカルポニル)-3-メチルインドール> 4-エチル安息香酸をニトロ化つづいてメチルエステル化して得られた4-エチルー3-ニトロ安息香酸メチル(5.0g)をN, N-ジメチルホルムアミド(50ml)に溶かし、N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(8.54g)を加え、130℃で3時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた赤色の油状物をメタノール(50m)に溶かし、パラジウムー炭素(5%, 0.400g)を加え、水素雰囲気下、室温で2.5時間攪拌した。50℃で2時間ついで室温で3日間攪拌した。触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をt-ブチルメチルエーテルから再結晶することにより、目的物(2.4g)を淡黄色結晶として得た。

[化合物の物性]

'H-NMR(CDCl₃, るppm): 8.17(1H, bs), 8.10(1H, d, J=1.3Hz), 7.81(1H, dd, J=1.3 及び 8.3Hz), 7.59(1H, d, J=8.3Hz), 7.13(1H, q, J=0.9Hz), 3.93(3H, s), 2.34(3H, d, J=0.9Hz)。

<実施例29; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(58)の合成>

6-(メトキシカルボニル) -2-メチルインドール(3.03g)、塩化 <math>2,4-1ジクロロベンジル(4.69g)、及び酸化銀(I)(5.56g)を 1,4-1ジオキサン(50ml)に懸濁し、90 ∞ で 19.5 時間、加熱攪拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-(2,4-1)クロロベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(58)(1.15g)を得た。

[化合物(58)の物性]

「H-NMR(CDCl₃, 6 ppm): 2.40(3H, s), 3.92(3H, s), 4.10(2H, s), 6.84(1H, d, J=8.3Hz), 7.04(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.31(1H, d, J=8.3Hz), 7.40(1H

, d, J=2.1Hz), 7.73(1H, dd, J=1.4 及び 8.3Hz), 8.06(1H, d, J=1.1Hz), 8.1 4(1H, brs)。

実施例 29 の方法に従い、5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.946g)、<math>4-(プロモメチル) ピフェニル (1.73g)、及び酸化銀(I)(I) 62g)から 3-(ピフェニル-4-イルメチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (59) (0.386g)を得た。

[化合物(59)の物性]

'H-NMR(CDCl₃ る ppm): 2.42(3H, s), 3.89(3H, s), 4.14(2H, s), 7.26-7.32(4H, m), 7.40(2H, t, J=7.5Hz), 7.47(2H, d, J=8.2Hz), 7.54(2H, m), 7.84(1H, dd, J=1.4 及び 8.6Hz), 8.01(1H, brs), 8.23(1H, s)。

実施例 29 の方法に従い、5-(メトキシカルボニル) -2-メチルインドール (0.946g)、臭化 <math>2-クロロベンジル (1.43g)、及び酸化銀(I) (1.62g) から 3-(2-クロロベンジル) -5-(メトキシカルボニル) -2-メチルインドール (60) (0.18g) を得た。

[化合物(60)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, るppm): 2.36(3H, s), 3.88(3H, s), 4.17(2H, s), 6.93(1H, d, J=7.8Hz), 7.06(1H, dt, J=1.3 及び 7.5Hz), 7.12(1H, dt, J=1.5 及び 7.6Hz), 7.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.39(1H, dd, J=1.3 及び 7.9Hz), 7.84(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.06(1H, brs), 8.13(1H, s)。

<実施例32; 3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(61)の合成>

塩化アルミニウム (0.86 g) を塩化メチレン (30ml) に懸濁し、ここに塩化2







WO 98/15530

PCT/JP97/03592

63

, 4 - ジクロロベンゾイル (0.67 g) を加え、ついで <math>5 - (メトキシカルポニル) - 2 - メチルインドール (0.50 g) を加え、50℃で3時間、更に室温で41 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和 炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、ついで飽和食塩水で洗浄して無水硫酸 ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を瀘別し、濾液を減圧濃縮して得られた結晶をt-プチルメチルエーテルで洗浄、乾燥することにより、3-(2,4-ジクロロベ ンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール(61)(0.60g)を結晶として得た。

[化合物(61)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 12.45(1H, bs), 8.20(1H, s), 7.81(1H, d, J=1.9Hz), 7.79(1H, dd, J=1.7 及び 8.4Hz), 7.60(1H, dd, J=1.9 及び 8.3Hz), 7.48(1H, d, J=8.1Hz), 7.47(1H, d, J=8.3Hz), 3.81(3H, s), 2.23(3H, s).

<実施例33; 3-(4-ベンジルオキシベンジル)-5-(メトキシカル ポニル) -2-メチルインドール(62)の合成>

氷浴中、トリフルオロ酢酸(0.513g)とトリエチルシラン(1.047g)の塩化メ チレン (15ml) 溶液に、5-(メトキシカルポニル) - 2-メチルインドール(0.567g) と 4 - ペンジルオキシベンズアルデヒド (0.700g) の塩化メチレン (15 ml) 溶液を15分かけて滴下した。氷浴中、30分攪拌した後、2M水酸化ナト リウム水溶液を加えて、反応を停止した。有機層を飽和食塩水で洗浄、乾燥後、 濃縮して得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液 : 酢酸エ チル/ヘキサン=3/7)で精製することにより、3-(4-ベンジルオキシベ ンジル) -5-(メトキシカルボニル) -2-メチルインドール(62)(0.51)Og) を得た。

[化合物(62)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 2.34(3H, s), 3.88(3H, s), 4.01(2H, s), 4.98(2H, s) , 6.84(2H, d, J=8.6Hz), 7.09(2H, d, J=8.6Hz), 7.23(1H, d, J=8.3Hz), 7.30 (1H, d, J=7.2Hz), 7.35(2H, m), 7.39(2H, m), 7.81(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 8.12(1H, brs), 8.19(1H, s)。

<実施例34; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-プロピルインドール(63)の合成>

実施例 3 3 の方法に従い、5-(メトキシカルボニル)-2-プロピルインドール(<math>0.652g)、2 , 4-ジクロロベンズアルデヒド(<math>0.578g)、トリフルオロ酢酸(0.513g)、及びトリエチルシラン(1.047g)から3-(2 , 4-ジクロロベンジル)-<math>5-(メトキシカルボニル)-2-プロピルインドール(<math>6 3)(0.617g)を得た。

[化合物(63)の物性]

'H-NME(CDCl₃, るppm): 0.93(3H, t, J=7.4Hz), 1.64(2H, m), 2.68(2H, t, J=7.7Hz), 3.88(3H, s), 4.12(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.3Hz), 7.01(1H, dd, J=2.0Hz), 7.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.41(1H, d, J=2.0Hz), 7.86(1H, d, J=8.3Hz), 8.07(1H, s), 8.10(1H, brs)。

〈実施例35; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルー5-(メトキシカルボニル)インドール(64)の合成>

実施例 3 3 の方法に従い、2 - x + + y

[化合物(64)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 1.24(3H, t, J=7.6Hz), 2.73(2H, q, J=7.6Hz), 3.89(3 H, s), 4.17(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.4Hz), 7.01(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.33(1H, d, J=8.5Hz), 7.41(1H, d, J=2.1Hz), 7.86(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.08(1H, s), 8.14(1H, brs)。



(5-メトキシカルポニル) インドール (17.52g) 、ヨウ化 2 、4-ジクロロベンジル (34.49g) 及び酸化銀 (28.09g) から 3- (2 、4-ジクロロベンジル) -5- (メトキシカルポニル) インドール (65) (5.49g)を得た。

[化合物(65)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, る): 3.92(3H, s), 4.20(2H, s), 6.98(1H, d, J=2.3Hz), 7.09 -7.13(2H, m), 7.38(1H, d, J=9.1Hz), 7.42(1H, d, J=1.9Hz), 7.92(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.22(1H, brs), 8.31(1H, d, J=1.2Hz)。

[化合物(66)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, る ppm): 2.36(3H, s), 3.86(3H, s), 4.43(2H, s), 7.08(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.47(1H, t, H=8.1Hz), 7.58-7.61(2H, m), 7.75(1H, d, J=8.5Hz), 7.85(1H, dd, J=8.5 及び 1.6Hz), 8.05(1H, brs), 8.18(1H, s), 8.38(1H, d, J=8.6Hz)。

実施例33の方法に従い、5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.486g)、<math>3-クロロビリジン-4-カルボキシアルデヒド (0.40g)、トリエチルシラン (0.896g) 及びトリフルオロ酢酸 (0.439g) から3-((3-クロ



ロビリジン-4-イル) メチル) -5-(メトキシカルボニル) -2-メチルインドール (67) (0.355g) を得た。

[化合物(67)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 2.38(3H, s), 3.89(3H, s), 4.16(2H, s), 6.82(1H, d, J=5.0Hz), 7.33(1H, d, J=8.5Hz), 7.87(1H, d, J=8.7Hz), 8.08(1H, s), 8.20(1H, brs), 8.25(1H, d, J=5.0Hz), 8.57(1H, s).

〈実施例39; 5-(メトキシカルボニル)-2-メチル-3-(4-(2-7)) (4-(2-7)) (4-(3-7))

実施例 3 3 の方法に従い、5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール <math>(0.567g)、4-スチルベンカルボキシアルデヒド <math>(0.687g)、トリフルオロ酢酸 (0.513g)、及びトリエチルシラン (1.047g) から 5-(メトキシカルボニル)-2-メチル-3-(4-(2-フェニルエテニル)ベンジル)インドール <math>(68) (0.16g) を得た。

[化合物(68)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, るppm): 2.40(3H, s), 3.89(3H, s), 4.10(2H, s), 7.05(2H, d, J=4.5Hz), 7.19(2H, d, J=8.2Hz), 7.23(1H, tt, J=1.0 及び 7.4Hz), 7.29(1H, d, J=8.9Hz), 7.34(2H, t, J=7.7Hz), 7.40(2H, d, J=8.2Hz), 7.48(2H, m), 7.84(1H, dd, J=1.6 及び 8.4Hz), 7.99(1H, brs), 8.20(1H, s)。

マトグラフィーで精製することにより、3-(4-2)0.14g) を得た。

[化合物(69)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 2.50(3H, s), 3.89(3H, s), 4.58(2H, s), 7.22(1H, d, J=8.4Hz), 7.59(1H, m), 7.75-7.79(2H, m), 7.93(1H, d, J=8.1Hz), 7.98(1H, brs), 8.22(1H, d, J=8.4Hz), 8.45(1H, s), 9.11(1H, s).

実施例 40の方法に従い、5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール <math>(0.687g)、4-プロモ-3-(プロモメチル) イソキノリン (1.31g)、L-酒石酸 (1.088g)、水酸化ナトリウム (0.290g)、及びヨウ化ナトリウム (0.217g) から 3-((4-プロモイソキノリン-3-イル) メチル) -5-(メトキシカルボニル) -2-メチルインドール (70) (0.178g) を得た。

[化合物(70)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, δ ppm) : 2.32(3H, s), 3.86(3H, s), 4.60(2H, s), 7.07(1H, d, J=8.4Hz), 7.54(1H, t, J=7.6Hz), 7.72(2H,m), 7.82(1H, d, J=8.2Hz), 8.19(1H, d, J=8.5Hz), 8.37(1H, s), 8.51(1H, brs), 9.03(1H, s).

<実施例42; 2-(2,4-ジクロロベンゾイル)-6-(メトキシカルボニル) <math>-3-メチルインドール(71)の合成>

塩化アルミニウム (1.72g) を塩化メチレン(50ml)に懸濁し、ここに塩化2, 4ージクロロベンソイル (1.35 g) を加え、ついで6ー (メトキシカルボニル) -3ーメチルインドール (1.00g) を加え、室温で16時間、更に40℃で2. 5時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチル (150ml) で抽出した。有機 層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50ml) で3回洗浄し、ついで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して



得られた結晶をメチルt-ブチルエーテルで洗浄、乾燥することにより2-(2, 4-ジクロロペンゾイル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチルインドール (71) (1.48g) を得た。

[化合物(71)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, るppm): 2.07(3H, s), 3.96(3H, s), 7.36(1H, d, J=8.2Hz), 7.42(1H, dd, J=1.9 及び 8.3Hz), 7.54(1H, d, J=1.8Hz), 7.69(1H, d, J=8.7Hz), 7.81(1H, dd, J=1.4 及び 8.6Hz), 8.15(1H, s), 9.12(1H, brs)。

 $6-(メトキシカルボニル) -3-メチルインドール (0.57 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶かし、氷冷下で水素化ナトリウム (60%油状, 0.145g) を加え、次いで塩化 2, 4-ジクロロベンジル (0.707g) を加えて、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: <math>^{+}$ $^{+}$

[化合物(72)の物性]

į

'H-NMR(CDCl₃, るppm): 2.35(3H, d, J=0.7Hz), 3.91(3H, s), 5.36(2H, s), 6.48(1H, d, J=8.3Hz), 7.01(1H, d, J=0.8Hz), 7.05(1H, dd, J=2.1 及び 8.3Hz), 7.43(1H, d, J=2.0Hz), 7.61(1H, d, J=8.3Hz), 7.82(1H, dd, J=1.3 及び 8.3Hz), 7.96(1H, s)。

<実施例44; 6-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(73)の合成>

3-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.330g)、エタノール (15<math>ml) 及び10%水酸化ナトリウム水溶

液(10m1)の混合物を1.5時間、加熱還流した。塩酸を加えてpH3に調整し、析出した結晶を濾別、乾燥することにより、6-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(73)(0.305g)を得た。

[化合物(73)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm) : 2.35(3H, s), 4.06(2H, s), 7.01(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(2H, m), 7.49(1H, d, J=8.3Hz), 7.57(1H, d, J=2.0Hz), 7.89(1H, s), 11 .38(1H, s).

く実施例45; 3-(ピフェニル-4-イルメチル)-5-カルボキシ-2ーメチルインドール (74) の合成>

[化合物(74)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, るppm): 2.37(3H, s), 4.06(2H, s), 7.26(2H, d, J=8.1Hz), 7.30(2H, m), 7.41(2H, t, J=7.6Hz), 7.52(2H, d, J=8.1Hz), 7.58(2H, d, J=7.7Hz), 7.61(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 8.01(1H, s), 11.24(1H, s), 12.29(1H, brs)。

〈実施例46; 5ーカルボキシー3ー(2ークロロベンジル)ー2ーメチルインドール(75)の合成>

[化合物(75)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.34(3H, s), 4.10(2H, s), 7.00(1H, dd, J=2.0 及 び 7.6Hz), 7.18(2H, m), 7.30(1H, d, J=8.4Hz), 7.43(1H, dd, J=1.6 及び 7.



5Hz), 7.61(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.89(1H, s), 11.25(1H, s), 12.22(1 H, brs)。

〈実施例47; $5- \pi n \pi + 2 - 3 - (2, 4 - 3 \pi n + 2 - 2 - 3 \pi n + 3 \pi n + 4 \pi n + 2 - 3 - (2, 4 - 3 \pi n + 2 \pi n + 2 \pi n + 2 \pi n + 3 \pi n + 2 \pi$

3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.60 g) をエタノール (10<math>m1) に懸濁し、1.5 M水酸化ナトリウム水溶液 (5m1) を加えて 3 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水及び 3 M塩酸を加えて酸性にした。析出した結晶を濾取した後、この結晶をエタノールートルエンに懸濁させ減圧濃縮することにより、共沸脱水した。ついで真空デシケーター中、塩化カルシウム上で乾燥させ、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルインドール (76) (0.56g) を結晶として得た。

[化合物 (76) の物性]

¹H-NMR(DMSO-d6, るppm): 2.22(3H, s), 7.45(1H, d, J=8.4Hz), 7.48(1H, d, J=8.2Hz), 7.58(1H, dd, J=1.9 及び 8.0Hz), 7.78(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.80(1H, d, J=1.9Hz), 8.24(1H, brs), 12.43(1H, brs)。

3-(4-ペンジルオキシベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.500g) から <math>3-(4-ペンジルオキシベンジル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール (77) (0.465g) を得た。

[化合物(77)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm) : 2.37(3H, s), 3.94(2H, s), 5.01(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.6Hz), 7.08(2H, d, J=8.6Hz), 7.27(1H, d, J=8.5Hz), 7.30(1H, d, J=7.3Hz), 7.34-7.40(4H, m), 7.60(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 7.95(1H, s), 11.15(1H, s), 12.26(1H, s)。

WO 98/15530

PCT/JP97/03592

71

〈実施例49; 5-カルポキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-プロピルインドール (78) の合成>

実施例 4 4の方法に従い、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(メトキシカルボニル)-2-プロピルインドール (0.610g) から <math>5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-プロピルインドール (78) (0.188g) を得た。

[化合物(78)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, Sppm): 0.85(3H, t, J=7.3Hz), 1.60(2H, m), 2.67(2H, t, J=7.4Hz), 4.09(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.3 及び 8.4Hz), 7.32(1H, d, J=8.4Hz), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 7.63(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.86(1H, s), 11.28(1H, brs), 12.30(1H, brs)。

実施例 4 4 の方法に従い、3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-エチルー <math>5-(メトキシカルボニル) 4ンドール (0.410g) から 5-カルボキシー 3-(2,4-ジクロロベンジル<math>)-2-エチルインドール (79) (0.373g) を得た

[化合物(79)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, るppm): 1.17(3H, t, J=7.5Hz), 2.71(2H, q, J=7.6Hz), 4.09 (2H, s), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, dd, J=2.2 及び 8.3Hz), 7.33(1H, d, J=8.5Hz), 7.60(1H, d, J=2.1Hz), 7.63(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.87(1H, d, J=1.0Hz), 11.33(1H, brs), 12.29(1H, brs)。

実施例 44 の方法に従い、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(メトキシカルポニル) インドール <math>(5.02g) から 5-カルポキシ-3-(2,4-ジクロ

ロベンジル) インドール(80)(4.64g)を得た。

[化合物(80)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 4.15(2H, s), 7.22-7.24(2H, m), 7.31(1H, dd, J=2.0 及び 8.3Hz), 7.41(1H, d, J=8.7Hz), 7.59(1H, d, J=2.0Hz), 7.71(1H, dd, J=1.4 及び 8.7Hz), 8.12(1H, brs), 11.30(1H, brs), 12.39(1H, brs)。

く実施例 52; 3-(1-プロモナフタレン-2-イルメチル)-5-カルポキシ-2-メチルインドール(81)の合成>

実施例 4 4 の方法に従い、3-(1-プロモナフタレン-2-イルメチル)-5-(メトキシカルボニル)-2-メチルインドール (0.325g) から <math>3-(1- プロモナフタレン-2- イルメチル)-5-カルボキシー2-メチルインドール (81) (0.300g) を得た。

[化合物(81)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.35(3H, s), 4.34(2H, s), 7.13(1H, d, J=8.5Hz), 7.15(1H, d, J=8.5Hz), 7.54(1H, t, J=7.1Hz), 7.63-7.69(2H, m), 7.75(1H, d, J=8.5Hz), 7.88(2H, m), 8.27(1H, d, J=7.7Hz), 10.99(1H, s).

く実施例 53; 5-カルボキシ-3-((3-クロロビリジン-4-イル)メチル) -2-メチルインドール(82)の合成>

実施例 440方法に従い、3-((3-2)-2)-2+(3-2) (0.431g) から 5-2 (メトキシカルボニル) -2-3 (0.431g) から 5-2 (1.431g) から 5-2 (1.431g

[化合物(82)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.36(3H, s), 4.15(2H, s), 6.99(1H, d, J=5.0Hz), 7.32(1H, d, J=8.4Hz), 7.64(1H, d, J=8.5Hz), 7.90(1H, s), 8.33(1H, d, J=4.9Hz), 8.59(1H, s), 11.34(1H, s), 12.31(1H, brs).

く実施954; 5-カルポキシー2-メチルー3-(4-(2-フェニルエ

テニル) ベンジル) インドール(83) の合成>

実施例 440方法に従い、5-(メトキシカルボニル) -2-メチル-3-(4-(2-フェニルエテニル) ベンジル) インドール <math>(0.16g) から 5-カルボキシ-2-メチル-3-(4-(2-フェニルエテニル) ベンジル) インドール (83) <math>(0.095g) を得た。

[化合物(83)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.39(3H, s), 4.03(2H, s), 7.16(2H, d, J=7.5Hz), 7.19(2H, d, J=8.1Hz), 7.23(1H, t, J=7.4Hz), 7.29(1H, d, J=8.4Hz), 7.34(2 H, t, J=7.6Hz), 7.47(2H, d, J=8.0Hz), 7.55(2H, d, J=7.9Hz), 7.61(1H, d, J=8.4Hz), 7.98(1H, s), 11.22(1H, s), 12.27(1H, s).

 $3-((4-\rho \mu - 1) - 3-(1) + 1)$

実施例 4 4 の方法に従い、3-((4-プロモイソキノリン-3-イル) メチル) -5-(メトキシカルボニル) -2-メチルインドール (0.178g) から <math>3-((4-プロモイソキノリン-3-イル) メチル) -5-カルボキシ-2-メチルインドール (85) (0.123g) を得た。

[化合物(85)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.38(3H, s), 4.49(2H, s), 7.04(1H, d, J=8.2Hz), 7.59(1H, d, J=8.3Hz), 7.70(1H, t, J=7.5Hz), 7.89(1H, t, J=7.6Hz), 8.07(1H, s), 8.11(1H, d, J=8.3Hz), 8.14(1H, d, J=8.7Hz), 9.19(1H, s), 10.74(1H, s)



, s)_o

く実施例 57; 6-カルボキシー2-(2, 4-ジクロロベンジル) -3-メチルインドール(86)の合成>

2-(2,4-ジクロロベンゾイル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチルインドール (1.00g) をエチレングリコール (10ml) に懸濁し、ヒドラジンー水和物 (0.83 g) を加えて<math>160 ℃で3時間加熱攪拌した。一旦放冷した後、水酸化カリウム (1.1 g) を加え155 ℃で3時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に水を1 M塩酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ついで乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた結晶性の残渣を酢酸エチルとヘキサンの混合液で洗浄し、乾燥することにより6-カルボキシー2-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール (86) (0.63g) を得た。

[化合物(86)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, るppm): 2.18(3H, s), 4.17(2H, s), 7.12(1H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, dd, J=2.1 及び 8.3Hz), 7.47(1H, d, J=8.3Hz), 7.58(1H, dd, J=1.0 及び 8.2Hz), 7.62(1H, d, J=2.1Hz), 7.89(1H, s), 11.02(1H, brs)。

く実施例 58; 6-カルポキシー1-(2, 4-ジクロロペンジル) -3-メチルインドール(87)の合成>

実施例 4 4 の方法に従い、 $1-(2,4-ジクロロベンジル)-6-(メトキシカルボニル)-3-メチルインドール <math>(0.50\ g)$ から $6-カルボキシ-1-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール <math>(8\ 7)$ (0.46g) を得た。 [化合物 $(8\ 7)$ の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, るppm): 12.55(1H, brs), 7.95(1H, s), 7.68(1H, d, J=2.1H z), 7.65(1H, dd, J=1.2 及び 8.3Hz), 7.59(1H, d, J=8.3Hz), 7.40(1H, s), 7.32(1H, dd, J=2.0 及び 8.3Hz), 6.61(1H, d, J=8.3Hz), 5.51(2H, s), 2.27(3 H, s)。





WO 98/15530

PCT/JP97/03592

75

<実施例 59; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル)インドール(88)の合成>

5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)インドール(0.429g)のN,N-ジメチルホルムアミド(4.3ml)溶液にN,N'-カルボニルジイミダゾール(0.282g)を加え、室温で1時間攪拌した。ジアザビシクロウンデセン(0.306g)及び<math>1-ペンタンスルホンアミド(0.304g)を加え、100℃で40時間攪拌した。反応液を冷却し、水及び<math>1 M塩酸を加えて酸性にし、析出したガム状物を集めた。これを酢酸エチルに溶かし、水洗、乾燥後、溶媒を留去し得られた残さにエーテルを加えて結晶化させた。結晶を集め、乾燥することにより、3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(88)(0.258g)を得た。

[化合物(88)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.83(3H, t, J=6.0Hz), 1.22-1.43(4H, m), 1.70(2H, m), 3.52(2H, t, J=6.0Hz), 4.18(2H, s), 7.21-7.28(2H, m), 7.35(1H, d, J=8.0Hz), 7.46(1H, d, J=8.0Hz), 7.62(1H, s), 7.72(1H, d, J=8.0Hz), 8.28(1H, s), 11.38(1H, s), 11.76(1H, s).

mp: 157-158°C.

〈実施例60; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル) インドール (89) の合成>

実施例 5 9 の方法に従い、5 - カルボキシー 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) -2 - メチルインドール(1.00g)、N, N - カルボニルジイミダゾール(0.63 1g)、1 - ベンタンスルホンアミド(0.588g)及びジアザビシクロウンデセン(0.592g)から 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ベンタンスルホニルカルバモイル)インドール(8 9)(0.907g)を得た。

[化合物(89)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.80(3H, t, J=7.3Hz), 1.25(2H, m), 1.34(2H, m)

, 1.67(2H, m), 2.30(3H, s), 3.47(2H, t, J=7.7Hz), 4.08(2H, s), 6.93(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4 及び 2.1Hz), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.60(1H, d, J=2.1Hz), 7.63(1H, dd, J=8.5 及び 1.6Hz), 8.03(1H, s), 11.38(1H, s), 11.67(1H, s)。

IR(Nujol): 1682cm⁻¹.

mp: 177-178.5°C.

実施例 59の方法に従い、6-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール(<math>0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.292g)、ジアザビシクロウンデセン(0.274g)及び1-プタンスルホンアミド(<math>0.247g)から6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(<math>90)(0.133g)を得た。

[化合物(90)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.41(2H, m), 1.66(2H, m), 2.37(3H, s), 3.50(2H, t, J=7.7Hz), 4.07(2H, s), 7.01(1H, d, J=8.4Hz), 7.27(2H, m), 7.49(1H, d, J=8.4Hz), 7.59(1H, d, J=2.0Hz), 7.92(1H, s), 11.43(1H, s), 11.78(1H, s).

IR(Nujol): 1688cm⁻¹。

Mass(FD) : m/e 452(M)

mp: 249-250°C.

〈実施例62; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-プロパンスルホニルカルバモイル)インドール(91)の合成〉 実施例59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.267g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.195g)、ジアザビシクロウンデセン(0.183g)及び1-プロパンスルホンアミド(

0.148g) から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-プロパンスルホニルカルバモイル)インドール(<math>91)(0.233g)を得た。

[化合物(91)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm) : 0.97(3H, t, J=7.4Hz), 1.70(2H, m), 2.30(3H,s), 3 .46(2H, t, J=7.6Hz), 4.08(2H, s), 6.93(1H, d, J=8.3Hz), 7.26(1H, dd, J=8.3 及び 2.1Hz), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.63(2H, m), 8.04(1H, s), 11.39(1H, s), 11.68(1H, s)。

IR(Nujol) : 1673cm⁻¹.

 $Mass(FD) : m/e 438(M)_o$

mp: 161-163°C.

実施例 5 9 の方法に従い、5 - カルボキシ - 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (0.300g) 、N, N' - カルボニルジイミダゾール (0.218g) 、1 - オクタンスルホンアミド (0.260g) 、ジアザビシクロウンデセン (0.205g) から 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - オクタンスルホニルカルバモイル) インドール $(9\ 2)$ (0.280g) を得た。

[化合物(92)の物性]

「H-NMR(DMSO-d6, る ppm): 0.80(3H, t), 1.12-1.27(8H, m), 1.35(2H, m), 1.65(2H, m), 2.30(3H, s), 3.46(2H, m), 4.08(2H, s), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4 及び 2.1Hz), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.59-7.65(2H, m), 8.03(1H, s), 11.38(1H, s), 11.67(1H, s)。

IR(Nujol) : 1673cm⁻'。

mp: 194.5-197.5°C.

<実施例64; 5-(ペンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(93)の合成>

実施例 5 9 の方法に従い、 5 ーカルボキシー 3 ー(2 , 4 ージクロロベンジル) ー 2 ーメチルインドール(0.267g)、N ,N ーカルボニルジイミダゾール(0.1 95g)、ベンゼンスルホンアミド(0.189g)及びジアザビシクロウンデセン(0.1 83g)から 5 ー(ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3 ー(2 , 4 - ジクロロベンジル) -2 ーメチルインドール(9 3)(0.235g)を得た。

[化合物(93)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4 及び 2.2Hz), 7.31(1H, d, J=8.5Hz), 7.54(1H, dd, J=8.6 及び 1.6Hz), 7.59-7.63(3H, m), 7.68(1H, m), 7.97(3H, m), 11.37(1H, s), 12.19(1H, brs)。

IR(Nujol): 1682cm⁻¹.

Mass(FD) : m/e 472(M)

mp : 244-245℃。

く実施例 6.5; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(1-ヘキサンスルホニルカルパモイル)-2-メチルインドール(9.4)の合成>

[化合物(94)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, るppm): 0.80(3H, t, J=7.0Hz), 1.21(4H, m), 1.36(2H, m), 1.66(2H, m), 2.30(3H, s), 3.47(2H, t, J=7.7Hz), 4.08(2H, s), 6.92(1H, d, J=8.5Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4 及び 1.2Hz), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.62(2H, m), 8.03(1H, s), 11.39(1H, s), 11.67(1H, s)。

IR(Nujól): 1667cm⁻¹.

Mass(FD): m/e 480(M).

mp : 183-185℃。

実施例 59の方法に従い、3-(ピフェニル-4-イルメチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール(<math>0.355g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.253g)、ジアザピシクロウンデセン(0.237g)及び1-ペンタンスルホンアミド(<math>0.236)から3-(ピフェニル-4-イルメチル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(<math>95)(0.147g)を得た。

[化合物(95)の物性]

î

「H-NMR(DMSO-d6, るppm): 0.80(3H, t, J=7.3Hz), 1.26(2H, m), 1.35(2H, m), 1.68(2H, m), 2.39(3H, s), 3.49(2H, t, J=7.7Hz), 4.07(2H, s), 7.29-7.33(4H, m), 7.41(2H, t, J=7.7Hz), 7.53(2H, d, J=8.2Hz), 7.59(2H, m), 7.62(1H, dd, J=8.6 及び 1.6Hz), 8.21(1H, s), 11.29(1H, s), 11.73(1H, s)。

IR(Nujol): 1664cm⁻¹.

Mass(FD): m/e 474(M).

mp: 189-190°C.

実施例 5 9 の方法に従い、 5 - カルポキシー 3 - (2 - クロロベンジル) - 2 - メチルインドール (0.164g) 、N, N' - カルポニルジイミダゾール (0.133g) 、ジアザビシクロウンデセン (0.125g) 及び 1 - ベンタンスルホンアミド (0.124) から 3 - (2 - クロロベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ベンタンスルホニル カルバモイル) インドール (9 6) (0.115g) を得た。

[化合物(96)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm) : 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.26(2H, m), 1.34(2H, m),

1.66(2H, m), 2.30(3H, s), 3.47(2H, t, J=7.8Hz), 4.11(2H, s), 6.95(1H, dd, J=1.6 及び 7.6Hz), 7.15-7.21(2H, m), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.45(1H, dd, J=1.3 及び 7.8Hz), 7.62(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 8.05(1H, d, J=1.0Hz), 11.36(1H, s), 11.68(1H, s)。

IR(Nujol): 1671cm⁻¹.

Mass(FD): m/e 432(M).

mp: 175-177°C.

<実施例 68; 5-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンゾイル)-2-メチルインドール(97)の合成>

実施例 5900方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンソイル) -2-メチルインドール (0.500g) をN,N-ジメチルホルムアミド (<math>10ml) に懸濁し、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.350g) を加え、室温で 2時間攪拌した。次いで 1-ブタンスルホンアミド (0.296g) とジアザビシクロウンデセン (0.328g) を加えて 100 °Cで 6時間、加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水と 3 M塩酸を加え酸性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/メタノール= 10/1) で精製し、エタノールーへキサンで再結晶することにより、5-(1-ブタンスルホニルカルバモイル) -3-(2,4-ジクロロベンゾイル) -2-メチルインドール (<math>97) (0.420g) を無色結晶として得た

[化合物(97)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, るppm): 0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.41(2H, sextet, J=7.4Hz), 1.66(2H, quint, J=7.4Hz), 2.13(3H, s), 3.48(2H, m), 7.47(1H, d, J=8.6 Hz), 7.48(1H, d, J=8.2Hz), 7.58(1H, dd, J=8.0 及び 2.0Hz), 7.75(1H, dd, J=8.6 及び 1.8Hz), 7.80(1H, d, J=2.0Hz), 8.44(1H, brs), 12.05(1H, brs),

12.43(1H, brs).

IR(Nujol): 1686, 1571cm⁻¹.

MS(FD): m/e 466(M).

mp: 241-243°C.

〈実施例69; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(3 ーメチル-1-ブタンスルホニルカルバモイル)インドール(98)の合成〉 実施例59の方法に従い、5-カルポキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.290g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.2 11g)、ジアザビシクロウンデセン(0.198g)及び3-メチル-1-ブタンスルホンアミド(0.197g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(3-メチル-1-ブタンスルホニルカルバモイル)インドール(98)(0.27 0g)を得た。

[化合物(98)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, るppm): 0.84(6H, d, J=6.6Hz), 1.55(2H, m), 1.65(1H, m), 2.30(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.9Hz), 4.08(2H, s), 6.93(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.34(1H, d, J=8.6Hz), 7.60(1H, d, J=2.1Hz), 7.62(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.02(1H, s), 11.38(1H, s), 11.68(1H, s), IR(Nujol): 1682cm '。

Mass(FD): m/e 466(M).

mp: 167-169°C.

〈実施例 7 0; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(2-メトキシエタンスルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール(99)の合成〉 実施例 5 9の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.290g)、N, N-カルボニルジイミダゾール(0.211g)、ジアザビシクロウンデセン(0.198g)及び2-メトキシエタンスルホンアミド(0.181g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(2-メトキシエタンスルホンア

タンスルホニルカルパモイル) -2-メチルインドール (99) (0.056g) を得た。

[化合物(99)の物性]

 1 H-NMR(DMSO-d6, δ ppm) : 2.30(3H, s), 3.13(3H, s), 3.59(4H, m), 4.08(2H, s), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.61(2H, m), 8.01(1H, s), 11.37(1H, s), 11.72(1H, s)。 IR(Nujol) : 1671cm⁻¹。

mp: 166-168 °C.

〈実施例 7 1 ; 3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ベンタンスルホニルカルバモイル) インドール (100) の合成 > 実施例 5 9 の方法に従い、3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 5 - カルボキシー 2 - メチルインドール (0.460g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.301g)、ジアザビシクロウンデセン (0.283g)及び 1 - ベンタンスルホンアミド (0.281g)から 3 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 2 - メチル - 5 - (1 - ベンタンスルホニルカルバモイル)インドール (100) (0.270g)を得た。

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.81(3H, t, J=7.2Hz), 1.26(2H, m), 1.35(2H, m), 1.67(2H, m), 2.34(3H, s), 3.43(2H, t, J=7.6Hz), 3.95(2H, s), 5.01(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.1Hz), 7.11(2H, d, J=8.2Hz), 7.25-7.41(6H, m), 7.61(1H, d, J=8.6Hz), 8.13(1H, s), 11.17(1H, s), 11.76(1H, brs).

IR(Nujol): 1652cm⁻¹.

[化合物(100)の物性]

Mass(FD) : m/e 504(M)

mp: 180-184°C.

〈実施例72; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル)-2-プロピルインドール(101)の合成>
実施例59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル

)-2-プロピルインドール(0.185g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.125g)、ジアザビシクロウンデセン(0.117g)及び1-ベンタンスルホンアミド(0.116g)から3-(2 , 4-ジクロロベンジル)-5-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル)-2-プロピルインドール(101)(0.167g)を得た。

[化合物(101)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.81(6H, m), 1.25(2H, m), 1.34(2H, m), 1.57(2H, m), 1.66(2H, m), 2.63(2H, t, J=7.5Hz), 3.47(2H, t, J=7.7Hz), 4.09(2H, s), 6.87(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, d, J=8.4Hz), 7.36(1H, d, J=8.5Hz), 7.62 (2H, m), 8.04(1H, s), 11.38(1H, s), 11.68(1H, s).

IR(Nujol): 1682cm⁻¹.

Mass(FD): m/e 494(M).

mp: 168-169°C.

<実施例 7 3; 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチル - 5 - (1 - ベンタンスルホニルカルバモイル) インドール (102) の合成>

実施例 5 9 の方法に従い、 5 - カルボキシー 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチルインドール(0.370g)、N , N - カルボニルジイミダゾール(0.2 59g)、ジアザビシクロウンデセン(0.243g)及び 1 - ベンタンスルホンアミド(0.242g)から 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチルー 5 - (1 - ベンタンスルホニルカルバモイル)インドール(1 0 2)(0.255g)を得た。

[化合物(102)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, & ppm): 0.80(3H, t, J=7.3Hz), 1.14(3H, t, J=7.6Hz), 1.25 (2H, m), 1.34(2H, m), 1.66(2H, m), 2.67(2H, q, J=7.6Hz), 3.47(2H, t, J=7.8Hz), 4.09(2H, s), 6.87(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=1.9 及び 8.4Hz), 7.37(1H, d, J=8.5Hz), 7.63(2H, m), 8.04(1H, s), 11.40(1H, s), 11.68(1H, s)。

IR(Nujol) : 1671cm⁻¹.

Mass(FD): m/e 480(M).

mp: 164.5-165.0°C.

<実施例 74; 3-(1-プロモナフタレン-2-イルメチル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(103)の合成 >

実施例 59の方法に従い、3-(1-プロモナフタレン-2-イルメチル)-5-カルボキシ-2-メチルインドール(<math>0.300g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.247g)、1-ペンタンスルホンアミド(<math>0.230g)及びジアザビシクロウンデセン(0.232g)から3-(1-プロモナフタレン-2-イルメチル)-2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(<math>103)(0.238g)を得た。

[化合物(103)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.19-1.28(2H, m), 1.29-1.37(2H, m), 1.61-1.69(2H, m), 2.33(3H, s), 3.46(2H, t, J=7.8Hz), 4.39(2H, s), 7.12(1H, d, J=8.4Hz), 7.36(1H, d, J=8.5Hz), 7.56(1H, t, J=7.1Hz), 7.64(1H, dd, J=8.5 及び 1.6Hz), 7.68(1H, t, J=7.3Hz), 7.79(1H, d, J=8.5Hz), 7.91(1H, d, J=7.9Hz), 8.10(1H, s), 8.27(1H, d, J=8.6Hz), 11.40(1H, s), 11.69(1H, s)。

IR(Nujol): 1674cm⁻¹.

mp: 188.5-190.5°C.

実施例 59 の方法に従い、5-カルポキシ-3-((3-クロロピリジン-4 - イル)メチル) -2-メチルインドール(0.370g)、N、N'-カルボニルジイミダゾール(0.309g)、1-ペンタンスルホンアミド(0.288g)及びジアザビシク

[化合物(104)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.22-1.30(2H, m), 1.31-1.39(2H, m), 1.63-1.71(2H, m), 2.33(3H, s), 3.49(2H, t, J=7.8Hz), 4.15(2H, s), 6.92(1H, d, J=5.0Hz), 7.37(1H, d, J=8.6Hz), 7.64(1H, d, J=8.6Hz), 8.06(1H, s), 8.33(1H, d, J=4.9Hz), 8.60(1H, s), 11.45(1H, s), 11.69(1H, s).

IR(Nujol) : 1677cm⁻¹.

mp : 217-219℃。

実施例 5 9 の方法に従い、5 - カルボキシー 2 - メチルー 3 - (4 - (2 - フェニルエテニル)ペンジル)インドール(0.120g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール(0.106g)、1 - ペンタンスルホンアミド(0.099g)及びジアザビシクロウンデセン(0.100g)から 2 - メチルー 5 - (1 - ペンタンスルホニルカルバモイル) -3 - (4 - (2 - フェニルエテニル)ペンジル)インドール(1 0 5)(0.080g)を得た。

[化合物 (105) の物性]

'H-NMR(CD3OD, & ppm): 0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.20-1.38(4H, m), 1.71(2H, m), 2.32(3H, s), 3.42(2H, m), 4.02(2H, s), 7.01(2H, d, J=3.8Hz), 7.09-7.14(3H, m), 7.20-7.27(3H, m), 7.34(2H, d, J=8.1Hz), 7.41(2H, d, J=7.3Hz), 7.53(1H, d, J=10.2Hz), 7.95(1H, s).

IR(Nujol): 1666cm-1.



mp: 216-219°C.

〈実施例 77; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(エタンスルホニルカルバモイル)-2-プロビルインドール(106)の合成>

実施例 5 9 の方法に従い、5 ーカルボキシー 3 ー(2 、4 ージクロロベンジル) ー 2 ープロピルインドール(0.154g)、N 、N' ーカルボニルジイミダゾール(0.138g)、ジアザピシクロウンデセン(0.129g)及びエタンスルホンアミド(0.0928g)から 3 ー(2 、4 ージクロロベンジル) -5 ー(エタンスルホニルカルバモイル) -2 ープロピルインドール(1 0 6)(0.130g)を得た。

[化合物(106)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, るppm): 0.82(3H, t, J=7.3Hz), 1.22(3H, t, J=7.3Hz), 1.5 7(2H, m), 2.62(2H, t, J=7.5Hz), 3.48(2H, q, J=7.3Hz), 4.10(2H, s), 6.88(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4 及び 2.1Hz), 7.37(1H, d, J=7.4Hz), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 7.65(1H, dd, J=8.5 及び 1.6Hz), 8.05(1H, brs), 11.3 8(1H, s), 11.66(1H, s)。

IR(Nujol): 1683cm 1.

mp: 204.5-205.5°C.

実施例 59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール(0.334g)、N, N' - カルボニルジイミダゾール(0.275g)、ジアザビシクロウンデセン(0.258g)及び2-チオフェンスルホンアミド(0.277g)から3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(2-チオフェンスルホニルカルバモイル)インドール(107)(0.226g)を得た。 [化合物(107)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.4Hz), 7.18(1H, t, J=4.2Hz), 7.25(1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.32(1H, d, J=8.5H

z), 7.58(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 7.82(1H, dd, J=1.0 及び 3.8Hz), 8.00(2H, m), 11.39(1H, brs), 12.31(1H, brs)。

IR(Nujol): 1690cm⁻¹.

mp : 221-222°C.

実施例 59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール (0.300g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.185g)、<math>4-メトキシベンゼンスルホンアミド (0.214g)及びジアザビシクロウンデセン (0.174g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-((4-メトキシベンゼン) スルホニルカルバモイル) -2-メチルインドール (108) (0.260g) を得た。

[化合物(108)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, & ppm): 2.29(3H, s), 3.83(3H, s), 4.07(2H, s), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.13(2H, d, J=9.0Hz), 7.26(1H, dd, J=8.4 及び 2.3Hz), 7.3 1(1H, d, J=8.6Hz), 7.54(1H, dd, J=8.5 及び 1.8Hz), 7.62(1H, d, J=2.2Hz), 7.91(2H, d, J=8.9Hz), 7.97(1H, s), 11.37(1H, s), 12.03(1H, s)。

IR(Nujol) : 1684cm⁻¹.

mp: 106.5-109°C.

実施例 5 9 の方法に従い、5 - カルボキシ- 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - エチルインドール (0.313g) 、N, N - カルボニルジイミダゾール (0.212g) 、ジアザビシクロウンデセン (0.206g) 及びベンゼンスルホンアミド (0.219g) から 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - (2, 4 - ジクロロベ

PCT/JP97/03592



ンジル) -2-エチルインドール (109) (0.095g) を得た。

[化合物(109)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, るppm):1.13(3H, t, J=7.5Hz), 2.65(2H, q, J=7.5Hz), 4.08 (2H, s), 6.85(1H, d, J=8.4Hz), 7.24(1H, dd, J=8.4 及び 2.1Hz), 7.33(1H, d, J=8.6Hz), 7.54-7.64(4H, m), 7.68(1H, t), 7.95-8.00(3H, m), 11.38(1H, s), 12.18(1H, s)。

IR(Nujol): 1696cm⁻¹.

mp: 229-231°C.

実施例 59の方法に従い、5-カルポキシー3-((4-クロロイソキノリンー3-イル)メチル)-2-メチルインドール(0.112g)、N, N'-カルボニルジイミダゾール(0.078g)、ジアザビシクロウンデセン(0.073g)及び1-ペンタンスルホンアミド(0.072g)から3-((4-クロロイソキノリン-3-イル)メチル)-2-メチルー5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル)インドール(110)(0.020g)を得た。

[化合物(110)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.25(2H, m), 1.34(2H, m), 1.66(2H, m), 2.41(3H, s), 3.43(2H, t, J=6.5Hz), 4.49(2H, s), 7.26(1H, d, J=8.5Hz), 7.56(1H, d, J=8.5Hz), 7.72(1H, t, J=7.6Hz), 7.91(1H, t, J=7.7 Hz), 8.16(2H, m), 8.26(1H, s), 9.22(1H, s), 11.22(1H, s), 11.71(1H, brs)

IR(Nujol) : 1673cm⁻¹.

mp: 196-198°C.

<実施例82: 3-((4-プロモイソキノリン-3-イル)メチル)-2

-メチル-5-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル)インドール(111)の合成>

実施例 59の方法に従い、3-((4-7)ロモイソキノリン-3-4ル) メチル) -5-カルポキシ-2-メチルインドール (0.121g) 、N 、N'- カルポニルジイミダゾール (0.099g) 、ジアザビシクロウンデセン (0.093g) 及び1-ペンタンスルホンアミド (0.093g) から3-((4-7)ロモイソキノリン-3-4ル) メチル) -2-メチル-5-(1-ペンタンスルホニルカルバモイル) インドール (111) (0.063g) を得た。

[化合物(111)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, るppm): 0.97(3H, t, J=7.3Hz), 1.24(2H, m), 1.34(2H, m), 1.66(2H, m), 2.39(3H, s), 3.43(2H, m), 4.54(2H, s), 7.26(1H, d, J=8.5Hz), 7.56(1H, dd, J=1.6 及び 8.5Hz), 7.72(1H, t, J=7.7Hz), 7.91(1H, m), 8.14(2H, m), 8.23(1H, s), 9.22(1H, s), 11.22(1H, s), 11.69(1H, brs)。
IR(Nujol): 1676cm⁻¹。

mp: 171-175°C.

〈実施例83; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ベンタ-1-エンスルホニルカルバモイル)インドール(112)の合成〉実施例59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.325g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.315g)、1-ベンタ-1-エンスルホンアミド(0.290g)及びジアザビシクロウンデセン(0.290g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ベンタ-1-エンスルホニルカルバモイル)インドール(112)(0.300g)を得た。

[化合物(112)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 0.89(3H, t, J=7.4Hz), 1.46(2H, m), 2.19(2H, m), 2.32(3H, s), 4.05(2H, s), 6.62(1H, d, J=15.2Hz), 6.75(1H, d, J=8.4Hz), 6



.97(1H, dd, J=8.3 及び 2.1Hz), 7.03(1H, m), 7.30(1H, d, J=8.5Hz), 7.37(1 H, d, J=2.1Hz), 7.57(1H, dd, J=8.5 及び 1.6Hz), 7.87(1H, s), 8.62(1H, s)

IR(Nujol) : 1667cm⁻¹.

[化合物(113)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.31(3H, s), 4.05(2H, s), 6.96(1H, d, J=8.4Hz), 7.24(2H, m), 7.58(1H, d, J=2.2Hz), 7.65(1H, dd, J=1.3 及び 8.5Hz), 7.89(1H, s), 11.12(1H, s)。

IR(Nujol): 1722cm⁻¹.

Mass(FD) : m/e 464(M).

mp : 201-205℃。

実施例 5 9 の方法に従い、5-カルポキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール (0.368g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.268g)、ジアザビシクロウンデセン (0.251g) 及び 2 -ジメチルプロバンスルホンアミド (0.250g) から <math>3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(2,2-

ジメチルプロパンスルホニルカルバモイル) -2-メチルインドール (114) (0.287g) を得た。

[化合物(114)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 1.09(9H, s), 2.30(3H, s), 3.48(2H, s), 4.08(2H, s), 6.93(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, dd, J=1.9 及び 8.3Hz), 7.34(1H, d, J=8.6Hz), 7.61(1H, d, J=2.0Hz), 7.62(1H, d, J=8.5Hz), 8.02(1H, s), 11.38(1H, s), 11.70(1H, brs)。

IR(Nujol): 1656cm⁻¹.

mp: 134-138°C.

実施例 59の方法に従い、5-カルポキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール (0.200g) 、N, N'ーカルポニルジイミダゾール (0.198g) 、8-キノリンスルホンアミド (0.249g) 及びジアザピシクロウンデセン (0.182g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(8-キノリンスルホニルカルバモイル) インドール (115) (0.170g)を得た。

[化合物(115)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, 6 ppm): 2.27(3H, s), 4.02(2H, s), 6.81(1H, d, J=8.4Hz), 7.21-7.27(2H, m), 7.47(1H, d, J=9.6Hz), 7.55(1H, dd, J=8.2 及び 4.2Hz), 7.66(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(1H, t, J=7.8Hz), 8.06(1H, s), 8.32(1H, d, J=8.0Hz), 8.50(2H, d, J=7.6Hz), 8.76(1H, d), 11.32(1H, s)。

IR(Nujol): 1678cm⁻¹.

mp : 255-256°C。

WO 98/15530

PCT/JP97/03592

92

[化合物(116)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.30(3H, s), 3.01(2H, m), 3.80(2H, m), 4.09(2H, s), 6.93(1H, d, J=8.4Hz), 7.15(1H, m), 7.21-7.28(5H, m), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.60-7.64(2H, m), 8.01(1H, s), 11.39(1H, s), 11.77(1H, s).

IR(Nujol): 1674cm⁻¹.

mp : 212-213°C.

実施例 5 9 の方法に従い、5 - カルボキシー 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール(0.334g)、N, N - カルボニルジイミダゾール(0.243g)、ジアザビシクロウンデセン(0.228g)及び α - トルエンスルホンアミド(0.257g)から 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルー 5 - (α - トルエンスルホニルカルバモイル)インドール(1 1 7)(0.217g)を得た。

[化合物(117)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, るppm): 2.30(3H, s), 4.05(2H, s), 4.81(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.29(5H, m), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 7.63(1H, dd, J=1.7 及び 8.6Hz), 7.97(1H, d, J=1.0Hz), 11.46(1H, s), 11.62(1H, s)。

IR(Nujol): 1690cm⁻¹.

mp: 224-225°C.

く実施例89; 5-シクロヘキサンスルホニルカルバモイル-3-(2,4



WO 98/15530

PCT/JP97/03592

93

ージクロロベンジル) -2-メチルインドール (118) の合成>

実施例 5 9 の方法に従い、5 - カルボキシー 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール(0.217g)、N , N - カルボニルジイミダゾール(0.1 26g)、ジアザビシクロウンデセン(0.119g)及びシクロヘキサンスルホンアミド(0.127g)から 5 - シクロヘキサンスルホニルカルバモイル - 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール(1 1 8)(0.032g)を得た。

[化合物(118)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 1.14(1H, m), 1.26(2H, m), 1.46(2H, m), 1.60(1H, m), 1.79(2H, d, J=11.6Hz), 2.00(2H, d, J=10.4Hz), 2.29(3H, s), 3.57(1H, m), 4.08(2H, s), 6.93(1H, d, J=8.3Hz), 7.26(1H, d, J=8.2Hz), 7.34(1H, d, J=8.4Hz), 7.62(2H, m), 8.03(1H, s), 11.39(1H, s), 11.60(1H, brs).

IR(Nujol): 1657cm⁻¹.

mp: 176-181°C.

5 ーカルボキシー3 ー (2, 4 ージクロロベンジル) ー 2 ーメチルインドール (0.334g)、N, N'ーカルボニルジイミダゾール (0.243g) 及びN, Nージメチルホルムアミド (5ml) の混合物を、室温下 4 0 分攪拌した。つづいて (3 ークロロー1 ープロパン) スルホンアミド (0.236g) 及びジアザビシクロウンデセン (0.228g) を加えて、室温下 1 4 日間攪拌した。0.5 M塩酸 (8ml) を加えて酸性とし、析出した固体を滤取した。この固体を酢酸エチル (60ml) に溶かし、食塩水 (100ml) を加えて分液した。有機層を乾燥後、これを濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/クロロホルム=3/97) で分離精製した。得られた 2 成分をそれぞれジエチルエーテル/ヘキサンから再結

[化合物(119)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, るppm): 2.13(2H, m), 2.30(3H, s), 3.63(2H, t, J=7.5Hz), 3.75(2H, t, J=6.5Hz), 4.09(2H, s), 6.93(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.35(1H, d, J=8.5Hz), 7.61(1H, d, J=2.1Hz), 7.63(1H, dd, J=1.6 及び 8.6Hz), 8.03(1H, s), 11.40(1H, s), 11.80(1H, brs)。

IR(Nujol): 1681cm⁻¹.

mp : 95.5-96.2℃。

[化合物(120)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm) : 2.29(2H, m), 2.33(3H, s), 3.49(2H, t, J=7.0Hz), 3.85(2H, t, J=6.6Hz), 4.06(2H, s), 7.02(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, m), 7.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.39(1H, dd, J=1.4 及び 8.4Hz), 7.58(1H, m), 7.72(1H, s), 11.33(1H, s)。

IR(Nujol): 1658cm⁻¹.

mp: 197-198°C.

6-カルポキシ-2-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール (0.550g)、N,N'-カルポニルジイミダゾール(0.400g)、<math>1-プタンスルホンアミド(0.340g)及びジアザビシクロウンデセン (0.376g) から6-(1-プタンスルホニルカルバモイル)-2-(2,4-ジクロロベンジル)-3-メチルインドール (121) (0.250g) を得た。

[化合物(121)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δppm): 0.86(3H, t, J=7.3Hz), 1.40(2H, sextet, J=7.4Hz), 1.66(2H, quint, J=7.4Hz), 2.18(3H, s), 3.50(2H, m), 4.19(2H, s), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.36(1H, dd, J=2.2 及び 8.4Hz), 7.51(1H, d, J=8.4Hz), 7.57(1H, dd, J=1.5 及び 8.4Hz), 7.62(1H, d, J=2.2Hz), 7.91(1H, d, J=1.5Hz), 11.16(1H, brs), 11.77(1H, brs)。

IR(Nujol): 1666cm⁻¹.

MS(FD): m/e 452(M).

mp : 215.5-216.1°C.

ï

実施例 5 9 の方法に従い、6 ーカルポキシー 1 ー(2 ,4 ージクロロベンジル) ー 3 ーメチルインドール(0.46 g)、N ,N ーカルポニルジイミダゾール(0.3 35g)、1 ーベンタンスルホンアミド(0.312g)とジアザビシクロウンデセン(0.314g)から 1 ー(2 ,4 ージクロロベンジル) -3 ーメチルー6 ー(1 ーベンタンスルホニルカルバモイル)インドール(1 2 2)(0.370g)を無色結晶として得た。

[化合物 (122)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, るppm): 0.80(3H, t, J=7.3Hz), 1.25(2H, sextet, J=7.6Hz), 1.34(2H, quint, J=7.5Hz), 1.67(2H, quint, J=7.5Hz), 2.28(3H, s), 3.49(2H, m), 5.50(2H, s), 6.55(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, dd, J=2.0 及び 8.4Hz), 7.42(1H, s), 7.64(2H, s), 7.70(1H, d, J=2.0Hz), 8.10(1H, s),11.77(1H, brs)。

IR(Nujol): 1686cm⁻¹.

mp: 116-117.5°C.

実施例 5 9 の方法に従い、5 - カルボキシ- 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール(0.334g)、N,N' - カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(4 - メチルベンゼン)スルホンアミド(0.257g)及びジアザビシクロウンデセン(0.228g)から 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル)- 2 - メチル- 5 - (4 - メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(1 2 3)(0.35 6g)を得た。

[化合物(123)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.28(3H, s), 2.37(3H, s), 4.06(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4 及び 2.2Hz), 7.30(1H, d, J=8.6Hz), 7.40(2H, d, J=8.2Hz), 7.53(1H, dd, J=8.7 及び 2.1Hz), 7.60(1H, d, J=2.2Hz), 7.85(2H, d, J=8.3Hz), 7.96(1H, s), 11.36(1H, s), 12.09(1H, s)。
IR(Nujol): 1688cm⁻¹。

mp : 243-246°C。

, Í

〈実施例94; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((4-ニトロベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(124)の合成〉実施例59の方法に従い、5-カルポキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(4-ニトロベンゼン)スルホンアミド(0.303g)及びジアザビシクロウンデセン(0.228g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-ニトロベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(124)(0.350g)を得た。

[化合物(124)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm) : 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.89(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4 及び 2.1Hz), 7.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.55(1H, d, J=8.5Hz), 7.60(1H, d, J=2.0Hz), 7.97(1H, s), 8.21(2H, d, J=8.8Hz), 8.43(2H, d, J=8.9Hz), 11.41(1H, s), 12.50(1H, brs)。

IR(Nujol): 1675cm⁻¹

mp: 216-221°C.

〈実施例95; 5-((4-クロロベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(125)の合成〉 実施例59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(4-クロロベンゼン)スルホンアミド(0.287g)及びジアザビシクロウンデセン(0.228g)から5-((4-クロロベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(125)(0.195g)を得た。

[化合物(125)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d6, るppm): 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.5Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4 及び 2.3Hz), 7.32(1H, d, J=8.6Hz), 7.54(1H, dd, J=8.7 及び 1.5Hz), 7.61(1H, d, J=2.0Hz), 7.69(2H, d, J=8.6Hz), 7.97(3H, m), 1 1.39(1H. s), 12.27(1H, brs)。

IR(Nujol): 1659cm⁻¹.

тр: 133-136℃。

〈実施例96; 5-((3-クロロベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(126)の合成〉実施例59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(3-クロロベンゼン)スルホンアミド(0.287g)及びジアザビシクロウンデセン(0.228g)から5-((3-クロロベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(126)(0.107g)を得た。

[化合物(126)の物性]



'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.5Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4 及び 2.2Hz), 7.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.55(1H, m), 7.60(1H, d, J=2.1Hz), 7.66(1H, t, J=8.0Hz), 7.79(1H, d, J=7.8Hz), 7.92(1H, d, J=7.7Hz), 7.95(1H, s), 7.98(1H, s), 11.40(1H, s), 12.31(1H, brs)。
IR(Nujol): 1687cm⁻¹。

mp: 206-207°C.

(実施例97; 5-((2-クロロベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(127)の合成>実施例59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(2-クロロベンゼン)スルホンアミド(0.287g)及びジアザビシクロウンデセン(0.228g)から5-((2-クロロベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(127)(0.240g)を得た。

[化合物(127)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm) : 2.29(3H, s), 4.07(2H, s), 6.94(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, dd, J=2.0 及び 8.3Hz), 7.31(1H, d, J=8.6Hz), 7.56(1H, d, J=8.5Hz), 7.61(3H, m), 7.68(1H, m), 8.06(1H, s), 8.15(1H, d, J=7.8Hz), 11.38(1H, s), 12.54(1H, brs)。

IR(Nujol): 1690cm⁻¹.

mp: 224-226°C.

〈実施例98; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-((4-フルオロベンゼン) スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール (128)の合成

実施例 59 の方法に従い、5-カルポキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルポニルジイミダゾール(0.243

g)、(4-7ルオロベンゼン)スルホンアミド(0.263g)及びジアザビシクロウンデセン(0.228g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-((4-7) オロベンゼン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール(128)(0.130g)を得た。

[化合物(128)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d6, 5 ppm): 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=1.9 及び 8.4Hz), 7.32(1H, d, J=8.6Hz), 7.45(2H, t, J=8.7Hz), 7.55(1H, d, J=8.5Hz), 7.60(1H, d, J=2.0Hz), 7.97(1H, s), 8.03(1H, d, J=8.6Hz), 8.04(1H, d, J=8.8Hz), 11.38(1H, s), 12.22(1H, brs)。

IR(Nujol) : 1685cm⁻¹.

mp : 222-225°C.

〈実施例99; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルー5-(2-ナフタレン)スルホニルカルバモイル)インドール(129)の合成〉 実施例59の方法に従い、5-カルポキシー3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、2-ナフタレンスルホンアミド(0.331g)及びジアザビシクロウンデセン(0.228g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルー5-(2-ナフタレンスルホニルカルバモイル)インドール(129)(0.132g)を得た。

[化合物(129)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, & ppm): 2.27(3H, s), 4.06(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.24(1H, dd, J=8.4 及び 1.6Hz), 7.30(1H, d, J=8.5Hz), 7.53(1H, d, J=8.5Hz), 7.59(1H, d, J=2.2Hz), 7.68(1H, t, J=8.1Hz), 7.73(1H, t, J=7.9Hz), 7.94(1H, dd, J=8.7 及び 1.7Hz), 7.98(1H, s), 8.04(1H, d, J=8.1Hz), 8.12(1H, d, J=8.7Hz), 8.22(1H, d, J=8.1Hz), 8.65(1H, s), 11.36(1H, s), 12.27(1H, brs)。

IR(Nujol): 1688cm⁻¹.

mp: 219-224°C.

〈実施例100; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((1-ナフタレン)スルホニルカルバモイル)インドール(130)の合成〉 実施例59の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、1-ナフタレンスルホンアミド(0.331g)及びジアザビシクロウンデセン(0.228g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ナフタレンスルホニルカルバモイル)インドール(130)(0.191g)を得た。

[化合物(130)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, 5 ppm): 2.27(3H, s), 4.06(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.4Hz), 7.21(1H, dd, J=2.2 及び 8.3Hz), 7.27(1H, d, J=8.6Hz), 7.48(1H, dd, J=1.7 及び 8.6Hz), 7.60(2H, m), 7.63(1H, d, J=2.2Hz), 7.72(1H, t, J=7.8Hz), 7.94(1H, s), 8.08(1H, m), 8.28(1H, d, J=8.3Hz), 8.36(1H, d, J=7.4Hz), 8.6 9(1H, m), 11.35(1H, s), 12.50(1H, brs)。

IR(Nujol): 1693cm⁻¹.

mp: 221-223°C.

<実施例101; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(2-メチルベンゼン)スルホニルカルパモイル)インドール(<math>131)の合成 >

実施例 5 9 の方法に従い、5 - カルボキシ- 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール (0.334g)、N,N' - カルボニルジイミダゾール (0.243g)、(2 - メチルベンゼン)スルホンアミド (0.257g)及びジアザビシクロウンデセン (0.228g)から 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル)- 2 - メチル- 5 - ((2 - メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール (1 3 1) (0.150g)を得た。

[化合物(131)の物性]



WO 98/15530

PCT/JP97/03592

101

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.29(3H, s), 2.57(3H, s), 4.07(2H, s), 6.94(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.1 及び 8.4Hz), 7.31(1H, t, J=7.6Hz), 7.36(1H, d, J=7.4Hz), 7.43(1H, t, J=7.6Hz), 7.55(2H, m), 7.60(1H, d, J=2.1Hz), 8.01(2H, m), 11.37(1H, s), 12.28(1H, brs),

IR(Nujol): 1689cm⁻¹.

mp : 194-196°C。

<実施例 102; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(2,5-ジメチルベンゼン) スルホニルカルバモイル-2-メチルインドール (<math>132) の合成>

実施例 5 9 の方法に従い、5 - カルボキシー 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルインドール(0.334g)、N,N' - カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(2 , 5 - ジメチルベンゼン)スルホンアミド(0.278g)及びジアザビシクロウンデセン(0.228g)から 3 - (2 , 4 - ジクロロベンジル) - 5 - (2 , 5 - ジメチルベンゼン)スルホニルカルパモイルー 2 - メチルインドール(1 3 2)(0.285g)を得た。

[化合物(132)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.29(3H, s), 2.35(3H, s), 2.51(3H, s), 4.07(2H, s), 6.93(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(2H, m), 7.31(1H, d, J=8.5Hz), 7.36(1H, d, J=7.8Hz), 7.55(1H, dd, J=1.5 及び 8.5Hz), 7.60(1H, d, J=2.1Hz), 7.82(1H, s), 8.01(1H, s), 11.37(1H, s), 12.24(1H, s),

IR(Nujol): 1682cm⁻¹.

mp: 228-238°C.

〈実施例103; 5-(4-7ロモベンゼン) スルホニルカルバモイル-3 -(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(133)の合成〉 実施例59の方法に従い、<math>5-カルポキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、<math>N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243)



PCT/JP97/03592

102

g)、(4-プロモベンゼン)スルホンアミド(0.354g)及びジアザビシクロウンデセン(0.228g)から5-(4-プロモベンゼン)スルホニルカルバモイル-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(133)(0.295g)を得た。

[化合物(133)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, のppm): 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=1.7 及び 8.3Hz), 7.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.54(1H, d, J=8.5Hz), 7.60(1H, d, J=2.0Hz), 7.84(2H, d, J=8.2Hz), 7.89(2H, d, J=8.7Hz), 7.97(1H, s), 11.39(1H, s), 12.28(1H, brs)。

IR(Nujol): 1660cm",

mp: 132-137°C.

〈実施例104; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(E)- β -スチレンスルホニルカルバモイル)インドール(134)の合成〉実施例59の方法に従い、5-カルボキシー3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(E)- β -スチレンスルホンアミド(0.275g)及びジアザビシクロウンデセン(0.228g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((E)- β -スチレンスルホニルカルバモイル)インドール(134)(0.242g)を得た。

[化合物(134)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, のppm): 2.29(3H, s), 4.08(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4 及び 2.0Hz), 7.33(1H, d, J=8.6Hz), 7.45(3H, m), 7.49(1H, d, J=15.4Hz), 7.61(3H, m), 7.76(2H, m), 8.05(1H, s), 11.38(1H, s), 11.79(1H, brs)。

IR(Nujol): 1674cm⁻¹.

mp: 190-196°C.

〈実施例105; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-ピニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(135)の合成

実施例 5 9 の方法に従い、5 ーカルボキシー 3 ー(2 、4 ージクロロベンジル) ー 2 ーメチルインドール(0.334g)、N,N' -カルボニルジイミダゾール(0.243g)、(4 ーピニルベンゼン)スルホンアミド(0.275g)及びジアザビシクロウンデセン(0.228g)から 3 ー(2 、4 ージクロロベンジル) ー 2 ーメチルー 5 ー(4 ーピニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(1 3 5)(0.175g)を得た。

[化合物(135)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 5.45(1H, d, J=10.9Hz), 6.01(1H, d, J=17.6Hz), 6.81(1H, dd, J=11.0 及び 17.6Hz), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, m), 7.31(1H, d, J=8.5Hz), 7.54(1H, d, J=8.4Hz), 7.60(1H, s), 7.69(2H, d, J=8.2Hz), 7.93(2H, d, J=8.2Hz), 7.97(1H, s), 11.37(1H, s), 12.16(1H, brs)。

IR(Nujol): 1674cm⁻¹.

mp : 143-146℃。

5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール (0.334g)、および<math>N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.243g)を<math>N,N-ジメチルホルムアミド (5m1)に溶かし室温で90分間攪拌した。続いて(4-7ェニルアゾベンゼン)スルホンアミド (0.392g)、およびジアザビシクロウンデセン (0.228g)を加え、100でで7時間加熱攪拌した。反応液を室温にまで放冷し、クロロホルム (40m1)、水 (40m1)、および1規定塩酸 (3m1)を加えて分液し

た。有機層を減圧下濃縮して得られた残留物に酢酸エチル(40m1)、水(40m1) を加えて再び分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮した。 得られた残留物をクロロホルム(4m1)およびt-ブチルメチルエーテル(2m1)か ら再結晶して5-((4-フェニルアゾベンゼン)スルホニルカルバモイル)-3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(136)(0.150g)を得た。

[化合物(136)の物性]

H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.1 and 8.3Hz), 7.32(1H, d, J=8.6Hz), 7.56(1H, dd, J=1.7 and 8.6Hz), 7.60(1H, d, J=2.3Hz), 7.62(3H, m), 7.93(2H, m), 8.00(1H, m), 8.06(2H, d, J=8.7Hz), 8.18(2H, d, J=8.7Hz), 11.39(1H, s), 12.34(1H, brs),

IR(Nujol): 1677cm.

mp : 207-223℃。

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(<math>0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(<math>0.243g)、(4-トリフルオロメチルベンゼン)スルホンアミド(<math>0.338g)およびジアザビシクロウンデセン(0.228g)から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-トリフルオロメチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(<math>137)(0.360g)を得た。

[化合物(137)の物性]

H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 7.32(1H, d, J=8.6Hz), 7.55(1H, dd, J=1.6

and 8.6Hz), 7.60(1H, d, J=2.2Hz), 7.98(1H, s), 8.01(2H, d, J=8.3Hz), 8.17(2H, d, J=8.3Hz), 11.40(1H, s), 12.41(1H, brs).

IR(Nujol): 1622cm.

mp: 147-151°C.

〈実施例 108; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-メチル-1-ベンタ-1-エン)スルホニルカルバモイル)インドール(<math>138)の合成>

実施例 $1\ 0\ 6$ の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール(0.400g)、N,N'-カルボニルジィミダゾール(0.388g)、(4-メチル-1-ベンタ-1-エン)スルホンアミド(0.391g)およびジアザビシクロウンデセン(0.364g)から 3- (2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチル-1-ベンタ-1-エン)スルホニルカルパモイル)インドール($1\ 3\ 8$)(0.218g)を得た。

[化合物(138)の物性]

H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.86(6H, d, J=6.6Hz), 1.71-1.80(1H, m), 2.14(2H, t, J=6.7Hz), 2.30(3H, s), 4.08(2H, s), 6.74-6.85(2H, m), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, dd, J=2.1 and 8.4Hz), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.59(1H, d, J=1.3Hz), 7.61(1H, d, J=1.3Hz), 8.00(1H, d, J=1.3Hz), 11.38(1H, s), 11.79(1H, s).

IR(Nujol): 1682cm.

mp: 199.0-203.0℃。

<実施例 109; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-((3,4-ジメトキシベンゼン) スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール (139)の合成>

実施例106の方法に従い、5-カルポキシ-3-(2,4-ジクロロペンジル)-2-メチルインドール(0.334g)、<math>N,N-カルポニルジイミダゾール(

J

0.243g)、 (3, 4-ジメトキシベンゼン) スルホンアミド (0.326g) およびジアザビシクロウンデセン (0.228g) から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-5-((3, 4-ジメトキシベンゼン) スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール <math>(139) (0.167g) を得た。

[化合物(139)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm) : 2.28(3H, s), 3.79(3H, s), 3.83(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.15(1H, d, J=8.6Hz), 7.25(1H, dd, J=2.0 and 8.4Hz), 7.31(1H, d, J=8.6Hz), 7.45(1H, d, J=2.1Hz), 7.54(1H, dd, J=1.5 and 8.6Hz), 7.57(1H, dd, J=2.1 and 8.6Hz), 7.60(1H, d, J=2.1Hz), 7.96(1H, s), 11.36(1H, s), 11.97(1H, s).

IR(Nujol): 1673cm.

mp: 148-152°C.

実施例 $1\ 0\ 6$ の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール <math>(0.334g)、N,N'-カルボニルジィミダゾール <math>(0.243g)、(4-t-ブチルベンゼン) スルホンアミド (0.320g) およびジアザビシクロウンデセン (0.228g) から 5-(4-t-ブチルベンゼン) スルホニルカルバモイル) -3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール <math>(140) (0.123g) を得た。

[化合物(140)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 1.28(9H, s), 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.91(1H, d, J=7.9Hz), 7.25(1H, d, J=8.3Hz), 7.31(1H, d, J=8.1Hz), 7.54(1H, d, J=8.2Hz), 7.61(3H, m), 7.89(2H, d, J=7.3Hz), 7.98(1H, s), 11.37(1H, s), 12.12(1H, brs).

IR(Nujol): 1688cm⁻¹.

mp: 203-207°C.

<実施例111; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(<math>141)の合成>

実施例 $1\ 0\ 6$ の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール(<math>0.250g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(<math>0.182g)、(3-メチルベンゼン)スルホンアミド(<math>0.192g)およびジアザビシクロウンデセン(0.171g)から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((3-メチルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(<math>141)(0.200g)を得た。

[化合物(141)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm) : 2.28(3H, s), 2.38(3H, s), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.1 and 8.3Hz), 7.30(1H, d, J=8.5Hz), 7.46-7.50(2H, m), 7.55(1H, d, J=8.5Hz), 7.60(1H, d, J=2.1Hz), 7.73-7.78(2H, m), 7.97(1H, s), 11.36(1H, s), 12.14(1H, brs).

IR(Nujol) : 1683cm⁻¹.

mp: 105-115℃(泡状固体)。

〈実施例112; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(2-オクタンスルホニルカルバモイル)インドール(142)の合成>

実施例106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(<math>0.107g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(<math>0.063g)、2-オクタンスルホンアミド (<math>0.075g)およびジアザビシクロウンデセン (0.059g)から3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(2-オクタンスルホニルカルバモイル)インドール(<math>142)(0.032g)を得た。 [化合物(142)の物性]



WO 98/15530



108

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.85(3H, t, J=7.7Hz), 1.2-1.5(8H, m), 1.43(3H, d, J=6.9Hz), 1.64(1H, m), 2.05(1H, m), 2.38(3H, s), 3.89(1H, m), 4.11(2H, s), 6.80(1H, d, J=8.3Hz), 7.04(1H, dd, J=2.0 and 8.3Hz), 7.36(1H, d, J=8.5Hz), 7.42(1H, d, J=2.0Hz), 7.60(1H, dd, J=1.6 and 8.5Hz), 7.84(1H, br s), 8.21(2H, brs).

IR(Nujol): 1678cm.

mp: 181-182°C.

<実施例113; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(4-フェニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(143)の合成>

実施例 $1\ 0\ 6$ の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール <math>(0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール <math>(0.243g)、(4-フェニルベンゼン) スルホンアミド (0.350g) およびジアザビシクロウンデセン (0.228g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチル-5-(4-フェニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール <math>(143) (0.109g) を得た。

[化合物(143)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.28(3H, s), 4.07(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.0 and 8.3Hz), 7.32(1H, d, J=8.6Hz), 7.43(1H, t, J=7.3Hz), 7.50(2H, t, J=7.5Hz), 7.55(1H, dd, J=1.3 and 8.6Hz), 7.60(1H, d, J=1.9Hz), 7.73(2H, d, J=8.6Hz), 7.90(2H, d, J=8.5Hz), 7.99(1H, s), 8.04(2H, d, J=8.5Hz), 11.38(1H, s), 12.22(1H, brs).

IR(Nujol): 1678cm.

mp : 206-207℃。

<実施例114; 3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-メチルインドール(144)の合成>



WO 98/15530

PCT/JP97/03592

109

5-メトキシカルポニルー2-メチルインドール(0.84g)、臭化2-クロロー4-フェニルベンジル(2.0g)、L-酒石酸(1.07g)、水酸化ナトリウム(0.37g)、ヨウ化ナトリウム(0.53g)、1,4-ジオキサン(15ml)および水(8ml)の混合物を90でで4日間撹袢した。反応液に水と酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水洗、乾燥、濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:酢酸エチル/ヘキサン= $1/4\sim1/2$)で精製し、ヘキサンと酢酸エチルの混合溶液から結晶化することにより3-(2-クロロ-4-フェニルベンジル)-5-メトキシカルポニルー2-メチルインドール(144)(0.965)を得た。

[化合物(144)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.38(3H, s), 3.77(3H, s), 4.16(2H, s), 7.04(1H, d, J=8.1Hz), 7.36(2H, t, J=5.9Hz), 7.44(2H, t, J=7.2Hz), 7.48(1H, d, J=8.0Hz), 7.65(3H, m), 7.74(1H, s), 7.96(1H, s), 11.36(1H, s).

く実施例115; 5-カルボキシ-3-(2-クロロー4-フェニルベンジル)-2-メチルインドール (145) の合成>

3-(2-クロロー4-フェニルベンジル)-5-メトキシカルボニルー2-メチルインドール(0.95g)にエタノール(5ml)、水(5ml)および水酸化ナトリウム水溶液(0.29g)を加え、3時間還流した。反応液を冷却し、塩酸を加えて中和した。酢酸エチルおよび水を加え抽出し、有機層を乾燥、濃縮して得られた残留物を少量のクロロホルムとエーテルの混合溶液から結晶化させた。結晶を濾別、乾燥することによりすることにより5-カルボキシー3-(2-クロロー4-フェニルベンジル)-2-メチルインドール(145)(0.701g)を得た。

[化合物(145)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm) : 2.37(3H, s), 4.13(2H, s), 7.04(1H, d, J=8.1Hz), 7.28(1H, d, J=8.5Hz), 7.36(1H, t, J=6.8Hz), 7.44(2H, t, J=7.6Hz), 7.47(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(3H, m), 7.73(1H, d, J=1.8Hz), 7.92(1H, s), 11.24(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(3H, m), 7.73(1H, d, J=1.8Hz), 7.92(1H, s), 11.24(1H, d, J=8.0Hz), 7.64(3H, m), 7.73(1H, d, J=1.8Hz), 7.92(1H, s), 11.24(1H, d, J=1.8Hz), 11.24(1H, d

, s)。

Ť

<実施例116; 3-((2-クロロ-4-フェニル) ベンジル) -2-メチル-5-((1-ベンタ-1-エン) スルホニルカルバモイル) インドール (<math>146) の合成>

実施例 $1\ 0\ 6$ の方法に従い、5-カルボキシ-3-((2-クロロ-4-フェニル)ペンジル)-2-メチルインドール(0.301g)、<math>N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.195g)、(1-ペンタ-1-エン)スルホンアミド(0.179g)およびジアザピシクロウンデセン(0.183g)から<math>3-((2-クロロ-4-フェニル)ペンジル)-2-メチル-5-((1-ペンタ-1-エン)スルホニルカルパモイル)インドール(146)(0.135g)を得た。

[化合物(146)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.84(3H, t, J=7.4Hz), 1.42(2H, m), 2.21(2H, m), 2.33(3H, s), 4.14(2H, s), 6.75(1H, d, J=15.2Hz), 6.83(1H, dt, J=6.4 and 15.1Hz), 6.98(1H, d, J=8.0Hz), 7.35(2H, m), 7.42-7.47(3H, m), 7.60-7.64(3H, m), 7.74(1H, d, J=1.7Hz), 8.07(1H, s), 11.38(1H, s), 11.81(1H, s), IR(Nujol): 1654cm.

mp: 166-167°C.

〈実施例117; 3-(2-クロロー4-フェニルベンジル) -2-メチルー5-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル) インドール (147) の合成〉 実施例106の方法に従い、5-カルボキシー3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール (0.200g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.173g)、1-ベンタンスルホンアミド (0.165g) およびジアザビシクロウンデセン (0.162g) から3-(2-クロロー4-フェニルベンジル) -2-メチルー5-(1-ベンタンスルホニルカルバモイル) インドール (147) (0.122g) を得た。

[化合物(147)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.79(3H, t, J=7.3Hz), 1.21-1.41(4H, m), 1.65-1.7 2(2H, m), 2.34(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 4.16(2H, s), 7.01(1H, d, J=8.1Hz), 7.37(2H, d, J=8.2Hz), 7.42-7.49(3H, m), 7.64(3H, m), 7.75(1H, d, J=1.8Hz), 8.10(1H, s), 11.40(1H, s), 11.71(1H, s).

IR(Nujol): 1684cm.

mp: 155.5-156.5°C。

Í

〈実施例 1 1 8; 5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - ((2 - クロロー4 - フェニル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (1 4 8) の合成〉 実施例 1 0 6 の方法に従い、5 - カルボキシー3 - ((2 - クロロー4 - フェニル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (0.225g)、N,N' - カルボニルジイミダゾール (0.221g)、ベンゼンスルホンアミド (0.214g) およびジアザビシクロウンデセン (0.207g) から5 - (ベンゼンスルホニルカルバモイル) - 3 - ((2 - クロロー4 - フェニル) ベンジル) - 2 - メチルインドール (1 4 8) (0.057g) を得た。

[化合物(148)の物性]

H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.32(3H, s), 4.13(2H, s), 6.97(1H, d, J=8.0Hz), 7.31-7.37(2H, m), 7.42-7.47(3H, m), 7.54-7.67(6H, m), 7.73(1H, s), 7.96(2H, d, J=8.0Hz), 8.03(1H, s), 11.38(1H, s), 12.20(1H, brs).

IR(Nujol): 1661cm;

mp : 134-137℃。

実施例 $1\ 0\ 6$ の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール <math>(0.334g)、N,N'-カルボニルジィミダゾール <math>(0.243g)、(4-エチルベンゼン) スルホンアミド (0.278g) およびジアザビシ

クロウンデセン (0.228g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-(4-エチルベンゼン) スルホニルカルパモイル) -2-メチルインドール (149) (0.108g) を得た。

[化合物(149)の物性]

'H-NME(DMSO-d6, δ ppm): 1.18(3H, t, J=7.5Hz), 2.28(3H, s), 2.67(2H, q, J=7.3Hz), 4.07(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.3Hz), 7.25(1H, d, J=7.5Hz), 7.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.44(2H, d, J=7.9Hz), 7.54(1H, d, J=8.6Hz), 7.60(1H, s), 7.87(2H, d, J=8.0Hz), 7.97(1H, s), 11.37(1H, s), 12.10(1H, brs), IR(Nujol): 1682cm

mp :197-198 °C。

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール(<math>0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(<math>0.243g)、(4-n-ブチルベンゼン)スルホンアミド(<math>0.320g)およびジアザビシクロウンデセン(0.228g)から 5-(4-n-ブチルベンゼン)スルホニルカルバモイル) <math>-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(<math>150)(0.230g)を得た。

[化合物(150)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.87(3H, t, J=7.3Hz), 1.28(2H, m), 1.55(2H, m), 2.28(3H, s), 2.64(2H, t, J=7.6Hz), 4.07(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.0 and 8.3Hz), 7.31(1H, d, J=8.6Hz), 7.42(1H, d, J=8.2Hz), 7.54(1H, dd, J=1.5 and 8.6Hz), 7.60(1H, d, J=2.0Hz), 7.87(2H, d, J=8.3Hz), 7.97(1H, s), 11.37(1H, s), 12.09(1H, s).

IR(Nujol): 1659cm.

mp: 154-155°C.

〈実施例 $1 \ 2 \ 1$; 5 - ((4 - n - 7) + 4) ベンゼン) スルホニルカルバモイル) -3 - (2, 4 - 9) クロロベンジル) -2 - 3 メチルインドール (151) の合成>

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール(<math>0.334g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(<math>0.243g)、(4-n-プトキシベンゼン)スルホンアミド(<math>0.344g)およびジアザビシクロウンデセン(0.228g)から 5-((4-n-プトキシベンゼン) スルホニルカルバモイル) <math>-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(<math>151)(0.140g)を得た。

[化合物(151)の物性]

H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.91(3H, t, J=7.1Hz), 1.42(2H, m), 1.69(2H, m), 2.28(3H, s), 4.04(2H, t, J=6.5Hz), 4.06(2H, s), 6.90(1H, d, J=8.3Hz), 7. 10(2H, d, J=8.0Hz), 7.24(1H, d, J=8.0Hz), 7.30(1H, d, J=8.5Hz), 7.54(1H, d, J=8.5Hz), 7.60(1H, s), 7.88(2H, d, J=7.9Hz), 7.96(1H, s), 11.36(1H, s), 12.04(1H, brs).

IR(Nujol): 1654cm.

mp: 185-189°C.

氷浴下、トリフルオロ酢酸 (1.238g) とトリエチルシラン (2.52g) の塩化メチレン (10ml) 溶液に、「Tetrahedron, 42(16), 4511(1986)」に記載の方法により合成した 5-メトキシカルボニルー 2-メチルチオインドール (0.800g) と 2 , 4-ジクロロベンズアルデヒド (0.760g) の塩化メチレン (10ml) 溶液を加えた。 氷浴下で 3 時間撹袢した後、析出した結晶を濾別、乾燥することにより 3- (2 , 4-ジクロロベンジル) -5-メトキシカルボニルー 2-メチルチオインド

ール (152) (0.727g) を得た。

[化合物(152)の物性]

'H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 2.33(3H, s), 3.89(3H, s), 4.29(2H, s), 6.79(1H, d, J=8.3Hz), 7.02(1H, d, J=8.3Hz), 7.35(1H, d, J=8.6Hz), 7.42(1H, d, J=1.9Hz), 7.92(1H, dd, J=1.3 and 8.7Hz), 8.10(1H, s), 8.32(1H, brs)_o

〈実施例123; $5-\pi n \pi + 2 - 3 - (2, 4-9) \pi + 4 - 9 \pi +$

実施例 1 1 5 の方法に従い、3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 5 - メトキシカルボニル - 2 - メチルチオインドール(0.950g)から 5 - カルボキシ - 3 - (2, 4 - ジクロロベンジル) - 2 - メチルチオインドール(1 5 3)(0.795g)を得た。

[化合物(153)の物性]

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルチオインドール <math>(0.200g)、N,N'-カルボニルジィミダゾール <math>(0.177g)、(1-ベンタ-1-エン) スルホンアミド (0.163g) およびジアザビシクロウンデセン (0.166g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルチオ-5-((1-ベンタ-1-エン) スルホニルカルバモイル) インドール <math>(154) (0.068g) を得た。

[化合物 (154) の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.40-1.49(2H, m), 2.23(2H,

q, J=7.2Hz), 2.41(3H, s), 4.18(2H, s), 6.76(1H, d, J=6.0Hz), 6.82-6.89(2H, m), 7.26(1H, dd, J=1.9 and 8.4Hz), 7.40(1H, d, J=8.7Hz), 7.63(1H, d, J=2.0Hz), 7.70(1H, d, J=8.8Hz), 8.07(1H, s), 11.86(1H, brs), 11.88(1H, brs).

IR(Nujol): 1682cm.

mp: 140.5-142.0°C.

〈実施例125; 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-(2,4 ージクロロベンジル)-2-メチルチオインドール (155)の合成>

実施例 106の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルチオインドール(<math>0.160g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(<math>0.092g)、ベンゼンスルホンアミド(0.089g)およびジアザビシクロウンデセン(0.086g)から 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル) -3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルチオインドール(<math>155)(0.100g)を得た。[化合物(155)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.41(3H, s), 4.17(2H, s), 6.82(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, dd, J=2.1 and 8.3Hz), 7.38(1H, d, J=8.7Hz), 7.60-7.66(4H, m), 7.70(1H, t, J=7.3Hz), 7.98(2H, d, J=7.5Hz), 8.04(1H, s), 11.88(1H, brs), 12.26(1H, brs),

IR(Nujol) : 1698cm.

mp: 223.0-226.0°C.

5-(1-ベンタンスルホニルカルパモイル) インドール (156) (0.218g)を得た。

[化合物(156)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.81(3H, t, J=7.3Hz), 1.22-1.31(2H, m), 1.31-1.3 9(2H, m), 1.63-1.70(2H, m), 2.42(3H, d, J=0.7Hz), 3.49(2H, t, J=7.5Hz), 4.19(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(1H, d, J=8.4Hz), 7.42(1H, d, J=8.7Hz), 7.63(1H, d, J=1.9Hz), 7.72(1H, d, J=8.6Hz), 8.09(1H, s), 11.76(1H, s), 11.89(1H, s).

IR(Nujol): 1682cm.

mp: 176.5-180.0°C.

<実施例127; 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-(1-ベンター1,3-ジェン)スルホニルカルバモイル)インドール(157)の合成>

実施例 $1\ 0\ 6$ の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール <math>(0.300g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール <math>(0.291g)、(1-ベンタ-1,3-ジェン) スルホンアミド (0.264g) およびジアザビシクロウンデセン (0.273g) から 3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((1-ベンタ-1,3-ジェン) スルホニルカルバモイル) インドール <math>(157) (0.174g) を得た。

[化合物(157)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 1.83(3H, d, J=6.4Hz), 2.30(3H, s), 4.09(2H, s), 6.25-6.42(2H, m), 6.77(1H, d, J=14.8Hz), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.18(1H, dd, J=9.5 and 14.8Hz), 7.26(1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.61(2H, m), 8.02(1H, s), 11.38(1H, brs), 11.82(1H, brs).

IR(Nujol): 1682cm.

mp: 174.0-177.0°C.

実施例 $1\ 0\ 6$ の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール(<math>0.300g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(<math>0.291g)、(2-シクロプロビルエチレン)スルホニルカルバモイル(<math>0.264g)およびジアザビシクロウンデセン(0.273g)から 5-(2-シクロプロビルエチレン)スルホニルカルバモイル) <math>-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-メチルインドール(<math>158)(0.180g)を得た。

[化合物(158)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.70-0.74(2H, m), 0.94-0.98(2H, m), 1.68-1.77(1H, m), 2.30(3H, s), 4.09(2H, s), 6.34(1H, dd, J=10.4 and 14.8Hz), 6.84(1H, d, J=14.8Hz), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.27(1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 7.3 4(1H, d J=8.6Hz), 7.62(2H, m), 8.02(1H, s), 11.38(1H, brs), 11.73(1H, brs),

IR(Nujol): 1684cm.

mp: 172.5-174.0°C

実施例 $1\ 0\ 6$ の方法に従い、5-カルボキシ-3-(2, 4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール(0.200g)、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.126g)、(4-メチルー(E) $-\beta-$ スチレン)スルホンアミド(0.153g)およびジアザビシクロウンデセン(0.118g)から 3-(2, 4-ジクロロベンジル)-2-メチル-5-((4-メチル-(E) $-\beta-$ スチレン)スルホニルカルバモイル)インドール(159)(0.122g)を得た。

[化合物(159)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm) : 2.29(3H, s), 2.34(3H, s), 4.08(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.4Hz), 7.26(3H, m), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.42(1H, d, J=15.4Hz), 7.56-7.67(5H, m), 8.05(1H, s), 11.38(1H, brs), 11.95(1H, brs).

IR(Nujol): 1678cm.

mp: 253.5-255.0°C.

実施例 $1\ 0\ 6$ の方法に従い、5-カルポキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル) -2-メチルインドール(<math>0.200g)、N,N'-カルポニルジイミダゾール(<math>0.126g)、 $(4-メトキシ-(E)-\beta-スチレン)$ スルホンアミド(0.165g)およびジアザビシクロウンデセン(0.118g)から $3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-((4-メトキシ-(E)-\beta-スチレン)スルホニルカルバモイル)-2-メチルインドール(<math>1\ 6\ 0$)(0.067g)を得た。

[化合物(160)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.29(3H, s), 3.80(3H, s), 4.08(2H, s), 6.91(1H, d, J=8.5Hz), 6.99(2H, d, J=8.8Hz), 7.25(1H, dd, J=8.4 and 2.1Hz), 7.32(1H, d, J=15.4Hz), 7.33(1H, d, J=8.4Hz), 7.55(1H, d, J=15.4Hz), 7.60-7.64(2H, m), 7.71(2H, d, J=8.7Hz), 8.05(1H, s), 11.37(1H, s), 11.89(1H, brs). IR(Nujol): 1674cm⁻¹.

mp: 227.5-231.0°C.

<実施例 $1 \ 3 \ 1$; $3 \ - (2, 4 \ - \ 9) \ - \ 9 \ - \ 4 \ - \ 4 \ - \ 9) \ - \ 5 \ - \ 4 \ - \ 9 \ + \ 9$

トリフルオロ酢酸 (1.14g) 、およびトリエチルシラン (2.33g) をジクロロメタン (10m1) に溶かした溶液を 0 C に冷却し、ここへ 5 - メトキシカルボニルー

2-(メトキシメチル) インドール(1.10g)、および2,4-ジクロロベンズアルデヒド(0.96g)をジクロロメタン(20m1)に溶かした溶液を滴下した。反応液を 0° で3時間攪拌した後、 10° 水酸化ナトリウム水溶液(5m1)、クロロホルム(40m1)、飽和食塩水(40m1)を順次加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、これを減圧下濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=3/7)で精製することにより3-(2,4-ジクロロベンジル)-5- メトキシカルポニル-2-(メトキシメチル)インドール(161)(0.61g)を得た。

[化合物(161)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, & ppm): 3.37(3H, s), 3.90(3H, s), 4.16(2H, s), 4.54(2H, s), 6.86(1H, d, J=8.4Hz), 7.04(1H, dd, J=2.2 and 8.4Hz), 7.33(1H, d, J=9.6.Hz), 7.41(1H, d, J=2.2Hz), 7.90(1H, dd, J=1.5 and 8.5Hz), 8.15(1H, s), 8.53(1H, brs).

<実施例132; 5-カルポキシ-3-(2,4-ジクロロベンジル)-2 -(メトキシメチル)インドール(162)の合成>

実施例115の方法に従い3-(2,4-ジクロロベンジル)-5-メトキシカルボニル-2-(メトキシメチル)インドール(<math>0.61g)から5-カルボキシー3-(2,4-ジクロロベンジル)-2-(メトキシメチル)インドール(<math>162)(0.56g)を得た。

120

115g) を得た。

[化合物(163)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.80(3H, t, J=7.3Hz), 1.25(2H, m), 1.34(2H, m), 1.66(2H, m), 3.32(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 4.17(2H, s), 4.51(2H, s), 6.92(1H, d, J=8.4Hz), 7.25(1H, dd, J=2.1 and 8.3Hz), 7.41(1H, d, J=8.6 Hz), 7.62(1H, d, J=2.1Hz), 7.69(1H, dd, J=1.5 and 8.6Hz), 8.10(1H, s), 11.64(1H, s), 11.73(1H, s).

IR(Nujol): 1685cm.

mp: 189-192°C.

実施例 106の方法に従い、3-((1-70モナフタレン-2-4ル)メチル) -5-カルポキシー2-メチルインドール(0.237g)、N,N'-カルポニルジイミダゾール(0.162g)、(E)- $\beta-$ スチレンスルホンアミド(0.183g)およびジアザビシクロウンデセン(0.152g)から3-((1-70モナフタレン-2-4ル)メチル)-2-メチル $-5-((E)-\beta-$ スチレン)スルホニルカルバモイル)インドール(164)(0.080g)を得た。

[化合物(164)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.31(3H, s), 4.37(2H, s), 7.10(1H, d, J=8.5Hz), 7.34(1H, d, J=8.6Hz), 7.43(3H, m), 7.47(1H, d, J=15.4Hz), 7.55(1H, t, J=7.7Hz), 7.60(1H, d, J=15.9Hz), 7.62(1H, m), 7.67(1H, m), 7.74(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.88(1H, d, J=8.0Hz), 8.12(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.6Hz), 11.38(1H, s), 11.97(1H, s).

IR(Nujol): 1674cm .

mp: 235-238°C.

〈実施例135; 3-((1-プロモナフタレン-2-イル)メチル)-2 -メチル-5-(4-ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(165)の合成>

実施例 106 の方法に従い、3-((1-プロモナフタレン-2-イル) メチル) -5-カルポキシー2-メチルインドール(0.237g)、N,N'-カルポニルジイミダゾール(0.162g)、(4-ピニルベンゼン)スルホンアミド(0.183g)およびジアザビシクロウンデセン(0.152g)から3-((1-プロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-5-(4-ピニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール(165)(0.130g)を得た。

[化合物(165)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.30(3H, s), 4.36(2H, s), 5.44(1H, d, J=11.0Hz), 5.99(1H, d, J=17.6Hz), 6.79(1H, dd, J=11.1 and 17.7Hz), 7.10(1H, d, J=8.4Hz), 7.32(1H, d, J=8.6Hz), 7.55(2H, m), 7.67(3H, m), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.90(3H, m), 8.04(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.4Hz), 11.38(1H, s), 12.16(1H, s).

IR(Nujol): 1674cm.

mp : 222-224°C。

<実施例136; 3-((1-プロモナフタレン-2-イル)メチル)-2-メチル-5-(p-トルエンスルホニルカルバモイル)インドール(166)の合成>

実施例 $1\ 0\ 6$ の方法に従い、3-((1-プロモナフタレン-2-イル) メチル) -5-カルボキシー2-メチルインドール (0.237g) 、N,N'-カルボニル ジイミダゾール (0.162g) 、p-トルエンスルホンアミド (0.171g) およびジア ザビシクロウンデセン (0.152g) から 3-((1-プロモナフタレン-2-イル) メチル) -2-メチル-5-(p-トルエンスルホニルカルバモイル) インドール $(1\ 6\ 6)$ (0.145g) を得た。

122

[化合物(166)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.30(3H, s), 2.35(3H, s), 4.36(2H, s), 7.09(1H, d, J=8.5Hz), 7.31(1H, d, J=8.6Hz), 7.37(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(2H, m), 7.67(1H, t, J=7.9Hz), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.83(2H, d, J=8.2Hz), 7.89(1H, d, J=8.2Hz), 8.03(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.6Hz), 11.37(1H, s), 12.09(1H, brs).

IR(Nujol): 1674cm.

mp: 260-262°C.

実施例 $1\ 0\ 6$ の方法に従い、3-((1-プロモナフタレン-2-イル) メチル) -5-カルボキシー2-メチルインドール (0.237g) 、N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.162g) 、ベンゼンスルホンアミド (0.157g) およびジアザビシクロウンデセン (0.152g) から 5-(ベンゼンスルホニルカルバモイル)-3-((1-プロモナフタレン-2-イル) メチル)-2-メチルインドール (167) (0.120g) を得た。

[化合物(167)の物性]

¹H-NMR(DMSO-d6, δ ppm) : 2.30(3H, s), 4.36(2H, s), 7.09(1H, d, J=8.5Hz), 7.32(1H, d, J=8.5Hz), 7.53-7.60(4H, m), 7.67(2H, m), 7.78(1H, d, J=8.5Hz), 7.89(1H, d, J=8.2Hz), 7.95(2H, m), 8.05(1H, s), 8.26(1H, d, J=8.5Hz), 11.38(1H, s), 12.18(1H, brs).

IR(Nujol): 1674cm.

mp: 159-161°C.

く実施例 138; 3-((2-)2-4-7-2-1) ベンジル) -2-メチル- $5-((E)-\beta-3+1)$ (16)

8) の合成>

実施例 $1\ 0\ 6$ の方法に従い、 $5-カルボキシ-3-((2-クロロ-4-フェニル)ペンジル)-2-メチルインドール(0.226g)、<math>N,N'-カルボニルジィミダゾール(0.162g)、(E)-\beta-スチレンスルホンアミド(0.183g) およびジアザビシクロウンデセン(0.152g)から<math>3-((2-クロロ-4-フェニル)ペンジル)-2-メチル-5-((E)-\beta-スチレンスルホニルカルバモイル)インドール(168)(0.107g)を得た。$

[化合物(168)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.32(3H, s), 4.14(2H, s), 6.98(1H, d, J=8.1Hz), 7.35(2H, m), 7.43(6H, m), 7.48(1H, d, J=15.6Hz), 7.63(4H, m), 7.74(3H, m), 8.11(1H, s), 11.38(1H, s), 11.99(1H, brs).

IR(Nujol): 1670cm.

mp : 232-235℃。

〈実施例139; 3-((2-クロロー4-フェニル) ベンジル) -2-メ チル-5-((4-ビニルベンゼン) スルホニルカルバモイル) インドール (1 69) の合成>

実施例 $1 \ 0 \ 6$ の方法に従い、5 -カルポキシ $- \ 3 -$ ((2 -クロロ $- \ 4 -$ フェニル)ベンジル) $- \ 2 -$ メチルインドール(0.226g)、N,N'-カルポニルジイミダゾール(0.162g)、(4 -ビニルベンゼン)スルホンアミド(0.183g)およびジアザビシクロウンデセン(0.152g)から 3 -((2 -クロロ $- \ 4 -$ フェニル)ベンジル) $- \ 2 -$ メチル $- \ 5 -$ ((4 -ビニルベンゼン)スルホニルカルバモイル)インドール($1 \ 6 \ 9$)(0.078g)を得た。

[化合物(169)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.32(3H, s), 4.13(2H, s), 5.44(1H, d, J=11.0Hz), 5.98(1H, d, J=17.6Hz), 6.79(1H, dd, J=17.5 and 10.9Hz), 6.98(1H, d, J=8.1Hz), 7.32(1H, d, J=8.6Hz), 7.36(1H, d, J=7.4Hz), 7.42-7.47(3H, m), 7.5

4(1H, dd, J=8.4 and 2.0Hz), 7.63(2H, m), 7.67(2H, d, J=8.5Hz), 7.73(1H, d, J=1.8Hz), 7.91(2H, d, J=8.5Hz), 8.03(1H, s), 11.37(1H, s), 12.21(1H, brs).

IR(Nujol): 1670cm.

mp: 204-210°C.

実施例 $1\ 0\ 6$ の方法に従い、3-((1-プロモナフタレン-2-イル) メチル) -5-カルポキシー2-メチルインドール (0.237g) 、N,N'-カルポニル ジイミダゾール (0.162g) 、 (1-ペンター1-エン) スルホンアミド (0.149g) およびジアザビシクロウンデセン (0.152g) から3-((1-プロモナフタレン-2-イル) メチル) -2-メチル-5-((1-ペンター1-エン) スルホニルカルパモイル) インドール $(1\ 7\ 0)$ (0.058g) を得た。

[化合物(170)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.83(3H, brs), 1.41(2H, m), 2.19(2H, m), 2.32(3H, s), 4.37(2H, s), 6.73(1H, d, J=14.9Hz), 6.80(1H, m), 7.10(1H, d, J=8.1 Hz), 7.34(1H, d, J=8.3Hz), 7.55(1H, m), 7.60(1H, d, J=8.2Hz), 7.67(1H, m), 7.78(1H, d, J=8.2Hz), 7.89(1H, d, J=7.8Hz), 8.07(1H, s), 8.27(1H, d, J=8.1Hz), 11.38(1H, s), 11.79(1H, brs).

IR(Nujol): 1670cm.

mp: 104-113°C.

実施例106の方法に従い、5-カルポキシー3-((2-クロロー4-フェ

ニル)ベンジル) -2 -メチルインドール(0.226g)、N,N' -カルボニルジイミダゾール(0.162g)、p -トルエンスルホンアミド(0.171g)およびジアザビシクロウンデセン(0.152g)から 3 - ((2 - クロロ - 4 - フェニル)ベンジル) -2 -メチル - 5 - (p -トルエンスルホニルカルバモイル)インドール(1 7 1)(0.063g)を得た。

[化合物(171)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.32(3H, s), 2.35(3H, s), 4.13(2H, s), 6.98(1H, d, J=8.2Hz), 7.31(1H, d, J=8.4Hz), 7.37(3H, m), 7.42-7.47(3H, m), 7.54(1H, d, J=8.4Hz), 7.64(2H, d, J=7.8Hz), 7.73(1H, brs), 7.84(2H, d, J=8.1Hz), 8.02(1H, s), 11.36(1H, s), 12.22(1H, brs).

IR(Nujol): 1682cm.

mp: 150-154°C.

[化合物(172)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 0.82(3H, t, J=7.2Hz), 1.24-1.32(2H, m), 1.33-1.4 2(2H, m), 1.67-1.72(2H, m), 2.31(3H, s), 3.48(2H, t, J=7.7Hz), 4.07(2H, s), 6.87(1H, d, J=8.3Hz), 7.36(1H, d, J=8.5Hz), 7.39(1H, dd, J=1.9 and 8.4Hz), 7.64(1H, dd, J=1.0 and 8.4Hz), 7.72(1H, d, J=1.9Hz), 8.04(1H, s), 11.39(1H, s), 11.69(1H, brs).

IR(Nujol): 1667cm⁻¹.

mp: 168-172°C.

5-カルボキシ-3-(4-プロモ-2-クロロベンジル)-2-メチルインドール (0.15g)、<math>N,N'-カルボニルジイミダゾール (0.128g)、ジアザビシクロウンデセン (0.12g) および2-(5-クロロチエニル)スルホンアミド (0.156g)から3-(4-プロモ-2-クロロベンジル)-2-メチル-5-(2-(5-クロロチエニル)スルホニルカルバモイル)インドール (173) (0.146g)を得た。

[化合物(173)の物性]

'H-NMR(DMSO-d6, δ ppm): 2.29(3H, s), 4.07(2H, s), 6.85(1H, d, J=8.3Hz), 7.26(1H, d, J=4.2Hz), 7.34(1H, d, J=8.5Hz), 7.39(1H, d, J=8.3Hz), 7.60(1H, d, J=8.6Hz), 7.70(1H, d, J=3.9Hz), 7.73(1H, s), 8.00(1H, s), 11.41(1H, s), 12.51(1H, brs).

IR(Nujol): 1689cm⁻¹.

mp: 223-228°C.

本発明の化合物の中から代表的化合物を選んで薬理学的性質を試験した。

<試験例;db/dbマウスを用いた血糖降下作用>

試験化合物

6-ベンゼンスルホニルカルパモイル-1-(2-クロロベンジル)-2-メチルインドール(32)

1 - (ピフェニルー4-イルメチル) - 6 - (1-ブタンスルホニルカルバモイル) - 2 - エチルインドール (35)

使用動物

C57BL/KsJ-dbm db+/db+, C57BL/KsJ-dbm +m/+m (Jackson Laboratory) の5週

PCT/JP97/03592

127

齢の雌性マウスを購入し、2~3週間の馴化期間の後実験に用いた。 薬物調製

乳鉢を用いて検体を粉末餌 (CE-2、日本クレア) に混合した。混合比はマウスの摂餌量に合わせて、30mg/kgで0.03%、10mg/kgで0.01%の割合とした。群毎に2回/週給餌し、給餌量と残餌量を記録してその差から摂餌量 を算出した。試験スケジュール

雌性db/dbマウスを体重、血糖値、血漿中トリグリセライド濃度に基づいて群分けした後、14日間薬物の混餌投与を行なった(実験期間は8週齢~10週齢)。7日目と14日目の午前中に、ヘパリン処理を施したガラスキャピラリーチューブ(Chase Heparinized Capillary Tubes)を用いて眼窩静脈叢より採血し、遠心分離により血漿画分を得た。測定項目は0日目と14日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度、血漿インスリン濃度、7日目に血糖値、血漿中トリグリセライド濃度とした。又、0、7、14日目に体重を測定した。最終採血後、CO2ガスにより屠殺した。測定法

血糖値の測定には $10\sim15\mu1$ の血漿を用い、グルコース酸化酵素法(グルコース CIIーテストワコー、和光純薬)により測定した。血漿中トリグリセライド濃度の 測定には $10\sim15\mu1$ の血漿を用い、GPO-p-クロロフェノール法(トリグリセライドG-テストワコー)又はGPO-DAOS法(トリグリセライドE-テストワコー)により測定した。上記の測定は採血後速やかに行なった。血漿インスリン濃度の測定には $20\mu1$ の血漿(-20°Cで保存可能)を用い、抗体法(ファデセフインスリンRIAキット、カピファルマシア)により測定した。

結果

db/dbマウスの対照群と、+/+マウスの血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の差を100%として、被験薬剤投与群の血糖値、血漿中トリグリセライド濃度の降下率(%)を求めた。結果を以下に示す。

PCT/JP97/03592

128

表 1

	投与量	(mg/kg)	血糖降下作用(%)	TG濃度降下作用(%)
化合物 (32)	3 0	7 0	1 3 6	
化合物(35)	1 0	4 6	7 7	





129

請求の範囲

1.下記一般式(I)で表されるインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有し、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、又は狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、骨粗鬆症、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄の予防・治療剤として用いられる医薬製剤。

$$\begin{array}{c|c}
R_4 & & \\
R_5 & & \\
R_1 & & \\
\end{array}$$

[式中、R₁~R₃は

- 1)水素原子、
- 2)低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は
- 3)低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子;ニトロ基;低級アルキルアミノ基;アシルアミノ基;低級アルキル基;低級アルコキシ基;ハロ低級アルキル基;低級シクロアルキル基;それ

PCT/JP97/03592

130

ぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基;で置換されていてもよく、 $R_1 \sim R_3$ は同時に水素原子でなく、 R_4 は

- 1)水素原子、又は
- 2)低級アルキル基

であり、Rsは

- 1)カルポキシ基、
- 2)エステル化されたカルポキシ基、又は
- 3)アミド化されたカルボキシ基

を意味する。]

2. 耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、又は狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、骨粗鬆症、腎炎、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄の予防・治療剤として用いられる医薬製剤の調製のための下記一般式(I)で表されるインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩の使用。

$$\begin{array}{c}
R_{3} \\
R_{5}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R_{1} \\
R_{1}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
(1) \\
R_{1}
\end{array}$$

[式中、R1~R3は

- 1)水素原子、
- 2)低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基 、又は
- 3)低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子;ニトロ基;低級アルキルアミノ基;アシルアミノ基;低級アルキル基;低級アルコキシ基;ハロ低級アルキル基;低級シクロアルキル基;それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキル基まとは複素環低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基;で置換されていてもよく、R₁~R₃は同時に水素原子でなく、R₄は
- 1)水素原子、又は
- 2)低級アルキル基

であり、Rsは

- 1)カルポキシ基、
- 2)エステル化されたカルボキシ基、又は
- 3)アミド化されたカルポキシ基

を意味する。]

3. 下記一般式(I)で表されるインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩を投与することを含む、耐糖能障害、糖尿病、糖尿病性合併症、インスリン抵抗性症候群、高脂質血症、アテローム性動脈硬化症、心臓血管疾患、高血糖症、もしくは高血圧症、又は狭心症、高血圧、肺高血圧、うっ血性心不全、糸球体





PCT/JP97/03592

疾患、尿細管間質性疾患、腎不全、アテローム性動脈硬化、血管狭窄、末梢血管疾患、脳卒中、慢性可逆性閉塞性疾患、アレルギー性鼻炎、じんま疹、緑内障、 腸運動性障害を特徴とする疾患、インポテンス、糖尿病合併症、骨粗鬆症、腎炎 、癌悪液質、もしくはPTCA後の再狭窄を予防又は治療する方法。

$$\begin{array}{c}
R_4 \\
R_5
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R_3 \\
R_1
\end{array}$$

[式中、R₁~R₃は

- 1)水素原子、
- 2)低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基 、又は
- 3)低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子;ニトロ基;低級アルキルアミノ基;アシルアミノ基;低級アルキル基;低級アルコキシ基;ハロ低級アルキル基;低級シクロアルキル基;それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキル基まで関換されていてもよく、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基;で置換されていてもよく、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基;で置換されていてもよく、アリールの最近に水素原子でなく、R・は
- 1)水素原子、又は
- 2)低級アルキル基

であり、Rsは

- 1)カルボキシ基、
- 2)エステル化されたカルポキシ基、又は
- 3)アミド化されたカルポキシ基

を意味する。]

- 4. 一般式(I)において、Rsが、
- 1)カルポキシ基、
- 2)エステル化されたカルボキシ基、又は
- 3)下記一般式で表される置換基(II)、

$$\begin{array}{c|c}
R_6 \\
O
\end{array} > S \stackrel{H}{>} O$$

[式中、R・は少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリールアゾ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコキシアリール基で置換されていてもよい、

- a)アルキル基、
- b)アルケニル基、
- c)低級アルコキシ低級アルキル基、
- d)アリール基、
- e)複素環基、又は
- f) 低級シクロアルキル基

を意味し、式(II)中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離しR。と環を形成していてもよい。]であるインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩を有効成分として含有する、請求項1に記載の医薬製剤。

5. 一般式(I)において、Rsが、

134

- 1)カルポキシ基、
- 2)エステル化されたカルポキシ基、又は
- 3)下記一般式で表される置換基(II)、

$$\begin{array}{c} R_6 \\ O > S < N \\ O \end{array}$$

[式中、R⋅は少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環. 基、アリールアゾ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコキシアリール基で置換されていてもよい、

- a)アルキル基、
- b)アルケニル基、
- c)低級アルコキシ低級アルキル基、
- d)アリール基、
- e)複素環基、又は
- f) 低級シクロアルキル基

を意味し、式(II)中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離し $R_{\mathfrak{s}}$ と環を形成していてもよい。]である、請求項2に記載の使用。

- 6. 一般式(I)において、R₅が、
- 1)カルポキシ基、
- 2)エステル化されたカルポキシ基、又は
- 3)下記一般式で表される置換基(II)、

$$\begin{array}{c|c}
R_{\delta} & & H \\
0 & & S & \\
\end{array}$$

[式中、R₀は少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル

基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリールアゾ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコキシアリール基で置換されていてもよい、

- a)アルキル基、
- b)アルケニル基、
- c)低級アルコキシ低級アルキル基、
- d)アリール基、
- .e)複素環基、又は
- f) 低級シクロアルキル基

を意味し、式(II)中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離し R_6 と環を形成していてもよい。]である、請求項3に記載の方法。

7. 一般式(I)において、Rsが下記一般式で表される置換基(II)

$$\begin{array}{c|c}
R_6 \geqslant S \leqslant N \\
O \geqslant S \leqslant O
\end{array}$$

[式中、R6はアルキル基、アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基、複素環基、低級シクロアルキル基、アリールアルケニル基又は複素環アルケニル基を意味し、式(II)中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離しR6と環を形成していてもよい。]である、請求項1又は4に記載の医薬製剤

8. 一般式(I)において、Rsが下記一般式で表される置換基(II)

$$\begin{array}{c|c}
R_6 & & H \\
O & & S
\end{array}$$

[式中、R₆はアルキル基、アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基、複素環基、低級シクロアルキル基、アリールアルケニル基又は複素環ア



Ť

PCT/JP97/03592

ルケニル基を意味し、式(II)中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離しR₆と環を形成していてもよい。]である、請求項2又は5に記載の使用。

9. 一般式(I)において、R₆が下記一般式で表される置換基(II)

$$\begin{array}{c|c}
R_6 \geqslant S \leqslant N \\
O \geqslant S \leqslant O
\end{array}$$

[式中、R・はアルキル基、アルケニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アリール基、複素環基、低級シクロアルキル基、アリールアルケニル基又は複素環アルケニル基を意味し、式(II)中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離しR・と環を形成していてもよい。]である、請求項3又は6に記載の方法。

10. 一般式(I)において、R₁が置換されていてもよい

アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、R:及びR3が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項1、4又は7のいずれかに記載の医薬製剤。

11. 一般式(I)において、R₂が置換されていてもよい

アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、R₁及びR₃が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項1、4又は7のいずれかに記載の医薬製剤。

12. 一般式(I)において、R₃が置換されていてもよい アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基



、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、R₁及びR₂が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項1、4又は7のいずれかに記載の医薬製剤。

13. 下記一般式(III)で表されるインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

$$\begin{array}{c}
R_{10} \\
R_{11}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
R_{3} \\
R_{7}
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
(\parallel \parallel) \\
R_{7}
\end{array}$$

[式中、R₁~R₃は

- 1)水素原子、
- 2)低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は
- 3)ハロゲン原子、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、 複素環低級アルキル基、アリール低級アルキルオキシ基、複素環低級アルキルオ キシ基、アリール低級アルケニル基及び複素環低級アルケニル基からなる群より 選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよい、

アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、 $R_7 \sim R_9$ は同時に水素原子でなく、 R_{10} は

- 1)水素原子、又は
- 2)低級アルキル基



であり、R」は下記一般式(IV)で表される置換基

$$\begin{array}{c} R_{12} \\ 0 > S < N \\ 0 \end{array}$$

(式中、R12は少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリールアゾ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコキシアリール基で置換されていてもよい、

- a)アルキル基、
- b)アルケニル基、
- c)アリール基、

. 🕯

- d)複素環基、又は
- e) 低級シクロアルキル基

を意味し、式(IV)中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離し R_{12} と、環を形成していてもよい。ただし、 R_{12} がアリール基の場合、 R_{7} は水素原子である。)]

14. 一般式(IV)において、Rizが少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリールアゾ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコキシアリール基で置換されていてもよい、

- a)アルキル基、
- b)アルケニル基、
- c)複素環基、又は
- d)低級シクロアルキル基

であり、式 (IV) 中のスルホンアミド基の窒素原子は水素を脱離し R_{12} と環を形成していてもよい、請求項13に記載のインドール誘導体又は医薬として許容



されるその塩。

15.一般式(III)において、R:が下記一般式で表される置換基(IV)

$$\begin{array}{c|c}
R_{12} & H \\
O & S & N
\end{array}$$
(IV)

[式中、R:2はアルキル基、アルケニル基、アリール基、複素環基、低級シクロアルキル基、アリールアルケニル基又は複素環アルケニル基を意味し、式(IV)中のスルホンアミド基の窒素原子は、水素を脱離しR:2と環を形成していてもよい。]である、請求項13に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

16. 一般式(III)において、R₁が置換されていてもよい、

アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよい代級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、R®及びR®がそれぞれ水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項13~15のいずれかに記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

17. 一般式(III)において、R₇が置換されていてもよい、

アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、 R_{\bullet} 及び R_{\bullet} がそれぞれ水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基であり、 R_{\bullet} 及び R_{\circ} は同時に水素原子でない、請求項13~16のいずれかに記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。



140

- 18. 一般式(III)において、 R_7 がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよい、アリール低級アルキル基、アリールカルボニル基又は複素環低級アルキル基であり、 R_8 及び R_8 がそれぞれ水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項17に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。
- 19. 一般式(III)において、R₇がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基により置換されていてもよい、
- 1)フェニル低級アルキル基、
- 2)ピリジル低級アルキル基、
- 3)ナフチル低級アルキル基、
- 4)イソキノリル低級アルキル基、又は
- 5) ペンゾイル基

であり、R®及びR®が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項18に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

20. 一般式(III)において、R₃が置換されていてもよい、

アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、R₁及びR₂がそれぞれ水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項13~15のいずれかに記載のインドール誘導体

又は医薬として許容されるその塩。

- 21. 一般式(III)において、R。がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基で置換されていてもよい、アリール低級アルキル基、アリールカルボニル基又は複素環低級アルキル基であり、R、及びR。がそれぞれ水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項20に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。
- 22. 一般式(III)において、Raがハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基により置換されていてもよい、
- 1)フェニル低級アルキル基、
- 2)ピリジル低級アルキル基、
- 3)ナフチル低級アルキル基、
- 4)イソキノリル低級アルキル基、又は
- 5) ベンゾイル基

であり、 R_7 及び R_1 が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項21に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

23. 一般式(III)において、R₁が置換されていてもよい、

アリール基もしくは複素環基が結合もしくは置換した低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、R₇及びR₈がそれぞれ水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ

1





142

低級アルキル基である、請求項13~15のいずれかに記載のインドール誘導体 又は医薬として許容されるその塩。

24. 一般式(III)において、R。がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基により置換されていてもよい、アリール低級アルキル基、アリールカルボニル基又は複素環低級アルキル基であり、R、及びR。が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項23に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

25. 一般式(III)において、R®がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基により置換されていてもよい、

- 1)フェニル低級アルキル基、
- 2)ピリジル低級アルキル基、
- 3)ナフチル低級アルキル基、
- 4)イソキノリル低級アルキル基、又は
- 5) ベンゾイル基

であり、 R_7 及び R_8 が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項24に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

26. 一般式(III)において、Riiがプロパンスルタムカルバモイル基であるか、又はRiiがアルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、アルケニル基、フェニル基、低級アルコキシフェニル基、チエニル基、フェニル低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルキルフェニル基、ニトロフェニル基、ハロフェニル基、ナフチル基、フェニル低級アルケニル基、キノ



PCT/JP97/03592

143

リル基、低級アルケニルフェニル基、低級シクロアルキルアルケニル基、フェニルアゾフェニル基、ハロ低級アルキルフェニル基、低級アルキルフェニルアルケニル基又は低級アルコキシフェニル低級アルケニル基である、請求項13~15、17~23のいずれかに記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。

27. 下記一般式(V)で表されるインドール誘導体又は医薬として許容される その塩。

「式中、R₁₃~R₁₈は

- 1)水素原子、
- 2)低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は
- 3)低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルポニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子;ニトロ基;低級アルキルアミノ基;アシルアミノ基;低級アルキル基;低級アルコキシ基;ハロ低級アルキル基;低級シクロアルキル基;それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基;で置換されていてもよく、Ris~Risは同時に水素



PCT/JP97/03592

144

原子でなく、Risは

- 1)水素原子、又は
- 2)低級アルキル基

であり、R17はカルポキシ基又はエステル化されたカルポキシ基である。]

- 28. 一般式(V)において、R13がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基により置換されていてもよい、
- 1)フェニル低級アルキル基、
- 2)ピリジル低級アルキル基、
- 3)ナフチル低級アルキル基、
- 4)イソキノリル低級アルキル基、又は
- 5) ベンゾイル基

であり、R14及びR15が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項27に記載のインドール誘導体又は 医薬として許容されるその塩。

- 29. 一般式(V)において、Riiがハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びアリール低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基により置換されていてもよいフェニル低級アルキル基、又はベンゾイル基であり、Ris及びRisが水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項27に記載のインドール誘導体又は医薬として許容されるその塩。
- 30. 一般式(V)において、 R_{15} がハロゲン原子、ニトロ基、フェニル基、フェニル低級アルキル基、フェニル低級アルキルオキシ基及びフェニル低級アルケニル基からなる群より選択される少なくとも1種の基により置換されていてもよい、

- 1)フェニル低級アルキル基、
- 2)ピリジル低級アルキル基、
- 3)ナフチル低級アルキル基、
- 4)イソキノリル低級アルキル基、又は
- 5) ベンゾイル基

であり、R13及びR14が水素原子、低級アルキル基、低級アルキルチオ基又は低級アルコキシ低級アルキル基である、請求項27に記載のインドール誘導体又は . 医薬として許容されるその塩。

31. 下記一般式(VI)で表されるインドール誘導体と

[式中R13~R15は

1)水素原子、

.

- 2)低級アルキル基、低級アルキルチオ基もしくは低級アルコキシ低級アルキル基、又は
- 3)低級アルキル基、オキシ基、オキシ低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、カルボニル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいイミノ基、窒素原子が置換されていてもよい低級アルキルイミノ基、チオ低級アルキル基又は低級アルキルチオ基であり、それぞれの基はアリール基または複素環基が結合もしくはアリール基または複素環基で置換されており、該アリール基又は複素環基はさらに、ハロゲン原子;ニトロ基;低級アルキルアミノ基;アシルアミノ基;低級アルキル基;低級アルコキシ基;ハロ低級アルキル基;低級シクロアルキル基;それぞれの基がハロゲン原子や低級アルキル基で置換されていてもよい、アリール基、複素環基、アリール低級アルキル基、複素環低級アルキル基、アリール低級ア



146

ルキルオキシ基、複素環低級アルキルオキシ基、アリール低級アルケニル基または複素環低級アルケニル基;で置換されていてもよく、 $R_{13} \sim R_{15}$ は同時に水素原子でなく、 R_{16} は

- 1)水素原子、又は
- 2)低級アルキル基

である。]

下記一般式(VII)で表されるスルホンアミド誘導体とを反応させることを特徴とする、

[式中R12は少なくとも1種のハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級シクロアルキル基、ニトロ基、アリール基、複素環基、アリールアゾ基、ハロ低級アルキル基、低級アルキルアリール基又は低級アルコキシアリール基で置換されていてもよい、

- a)アルキル基、
- b)アルケニル基、
- c)アリール基、
- d)複素環基、又は
- e) 低級シクロアルキル基

を意味する。]

下記一般式(VIII)で表されるインドール誘導体の合成方法。

$$\begin{array}{c|c}
R_{15} & R_{15} \\
R_{12} & R_{13}
\end{array}$$

(式中R:2~R:は前記と同様の意味を表し、式 (VIII) 中のスルホンアミド

PCT/JP97/03592

147

基の窒素原子は、水素を脱離しR12と環を形成していてもよい。)

î

••

PCT/JP97/03592

1/29

2/29

3/29

図3

ş

PCT/JP97/03592

4/29

5/29

$$HO_2C$$
 HO_2C
 CI
 CI
 CI

PCT/JP97/03592

6/29

7/29

8/29

図8

i

図9

.

PCT/JP97/03592

10/29

PCT/JP97/03592

12/29

図12

ĩ

PCT/JP97/03592

13/29

PCT/JP97/03592

14/29

PCT/JP97/03592

15/29

PCT/JP97/03592

16/29

PCT/JP97/03592

17/29

18/29

図18

î

PCT/JP97/03592

19/29

PCT/JP97/03592

20/29

PCT/JP97/03592

21/29

PCT/JP97/03592

22/29

図24

1

(164)



; ;; PCT/JP97/03592

29/29





国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/03592

こ(統き).	関連すると認められる文献
川用文献の カテゴリー*	関連する 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 ・
X X	JP, 4-230661, A (リリー インダストリーズ リミテッド), 19.8 1, 2, 4, 5
	月、1992 (19.08.92),特に、前状の範囲、実施例をEP、47693 7,8,10,
	5, A&CA, 2051460, A&US, 5185361, A 27. 31
A	11-26, 2
;	-30
x	JP, 7-10839, A (住友與獎株式会社), 13. 1月. 1995 (13. 0 1, 10-12
	1.95), 特に、前求の強囲、実施例をEP, 622356, A1&CA, 212 27-30 1391, A&CN, 1106800, A
x	JP, 62-153271, A (川研フアインケミカル株式会社) , 8. 7月. 19 27, 29
Α.	87 (08.07.87), 特に、請求の範囲、実施例 (ファミリーなし)
x	JP, 6-41068, A (ファイザー製薬株式会社), 15. 2月. 1994 (1 27-30
	5.02.94), 特に、請求の範囲、実施例をWO, 94/02459, A1&F 1.9303307, A&AU, 9345291, A&TW, 227556, A&Z
	A, 9305304, A&NO, 9500212, A&EP, 651743, A1&
	CN, 108594, A&SK, 9500086, A&CZ, 9500159, A&
	US, 5541218, A
x	JP, 4-266870, A (インペリアル・ケミカル・インダストリーズ・ピーエ 27-30 ルシー), 22, 9月, 1992 (22, 09, 92), 特に、討求の強囲、実施例
	&EP. 489547, A1&AU, 9187946, A&NO, 9104775,
	A&CA, 2056065, A&FI, 9105735, A&ZA, 9109079
	, A&PT, 99683, A&US, 5280125, A&NZ, 240624, A &IL, 100055, A
x	WO, 95/16687, A1 (アポット・ラポラトリーズ), 22. 6月. 199 27, 29
	5 (22.06.95), 特に、約束の領囲、実施例&AU, 9513036.A&
	US, 5486525, A&EP, 734386, A&JP, 9-507474, A
х	WO, 96/03377, A1 (三共株式会社), 8. 2月. 1996 (08. 02 27-30 . 96), 特に、領求の範囲、実施例&AU, 9530866, A&NO, 9700
	308, A&FI, 9700328, A&CZ, 9700241, A
P, X	JP, 9-176162, A (東菱薬品工意株式会社), 8. 7月. 1997 (08 27, 28
	[. 07. 97) , 特に、前水の範囲、実施例&EP, 780389, A1&AU, 9
	676406, A&CA, 2193171, A
	1

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (1992年7月)



ì

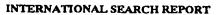


国際訂査報告

国際出原番号 PCT/JP97/03592

第1相
1. × 初求の範囲 3, 6, 9 は、この国際和査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。 つまり、
前求の範囲3,6,9に記憶された発明は、人の身体の治療方法に該当する。
2. □ 約求の処囲 は、有意線な国際配査をすることができる程度まで所定の要件を設たしていない国際出版の部分に係るものである。つまり、
3. □ 請求の範囲 は、従以前求の徳囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に 従って記憶されていない。
第11 発明の単一性が欠如しているときの意見(第1ページの2の絞き)
水に述べるようにこの国際出顔に二以上の発明があるとこの国際国査機関は認めた。
·
1. 出版人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国原調査報告は、すべての調査可能な指求
の筬囲について作成した。
2. □ 追加割査手敬料を受求するまでもなく、すべての創査可能な約束の施囲について調査することができたので、追加割査手敬料の納付を求めなかった。
3. □ 出頭人が必要な追加四充手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の額求の範囲のみについて作成した。
4. □ 出版人が必要な追加卸査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、卸求の施囲の最初に記録されている発明に係る次の前求の施囲について作成した。 .
追加調査手数料の異題の申立てに関する注意
□ 泊加爾杏手教料の納付と共に出願人から異熟申立てがなかった。

様式PCT/ISA/210 (第1ページの模型(1)) (1992年7月)



International application No.

PCT/JP97/03592

<u> </u>	CONTRACTOR OF COMPANY						
A. CL	ASSIFICATION OF SUBJECT MATTER . C1 C07D209/08, 10, 12,	401/06, 12, 417/06, A6	51K31/40, 425,				
ŀ	44, 475						
	to International Patent Classification (IPC) or to both	n national classification and IPC					
	LDS SEARCHED						
	ocumentation scarched (classification system followed b . C1 ⁶ C07D209/08, 10, 12, 44, 475	401/06, 12, 417/06, A6	51K31/40, 425,				
<u>.</u>	Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched						
i	Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN (CA, REGISTRY)						
C. DOC	JMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT						
Category*	Citation of document, with indication, where a	ppropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.				
X A	JP, 5-345778, A (Lilly Ind December 27, 1993 (27. 12. Particularly Claims and Ex & EP, 539117, A1 & CA, 208 & US, 5410061, A	93), amples	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 12, 13, 15, 16, 23, 26, 31 11, 14, 17-22, 24, 25, 27-30				
х	JP, 8-208602, A (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), August 13, 1996 (13. 08. 96), Particularly Claims and Examples & EP, 708091, A & CA, 2160600, A		1, 10-12, 27-30				
X A	JP, 4-230661, A (Lilly Ind August 19, 1992 (19. 08. 9 Particularly Claims and Ex & EP, 476935, A & CA, 2051 & US, 5185361, A	2), amples	1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 27, 31 11-26, 28-30				
X Furth	er documents are listed in the continuation of Box C	See patent family annex.	•				
"A" docum	Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "Blater document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention						
"E" earlier : "L" docume cited to	"E" earlier document but published on or after the international filling date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claims or other						
	special reason (as specified) "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document of the combined with one or more other such documents, such combination						
"P" docum	being obvious to a person skilled in the art						
Date of the	actual completion of the international search	Date of mailing of the international sea	rch report				
Dec	ember 2, 1997 (02. 12. 97)	December 16, 1997	(16. 12. 97)				
Name and o	Name and mailing address of the ISA/ Authorized officer						
Jap	Japanese Patent Office						
Facsimile N	Facsimile No Telephone No.						

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/03592

		101/0	
C (Continu	ation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	,	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rele	vant passages	Relevant to claim No.
х	JP, 7-10839, A (Sumitomo Pharmaceutica Ltd.), January 13, 1995 (13. 01. 95), Particularly Claims and Examples & EP, 622356, A1 & CA, 2121391, A & CN, 1106800, A	ls Co.,	1, 10-12, 27-30
. X	JP, 62-153271, A (Kawaken Fine Chemical Ltd.), July 8, 1987 (08. 07. 87), Particularly Claims and Examples (Fami		27, 29
х	JP, 6-41068, A (Pfizer Pharmaceuticals February 15, 1994 (15. 02. 94), Particularly Claims and Examples & WO, 94/02459, Al & FI, 9303307, A & AU, 9345291, A & TW, 227556, A & ZA, 9305304, A & NO, 9500212, A & EP, 651743, Al & CN, 108594, A & SK, 9500086, A & CZ, 9500159, A & US, 5541218, A	Inc.),	27 - 30
x	JP, 4-266870, A (Imperial Chemical Ind PLC.), September 22, 1992 (22. 09. 92), Particularly Claims and Examples & EP, 489547, A1 & AU, 9187946, A & NO, 9104775, A & CA, 2056065, A & FI, 9105735, A & ZA, 9109079, A & PT, 99683, A & US, 5280125, A & NZ, 240624, A & IL, 100055, A	ustries	27 - 30
x	WO, 95/16687, Al (Abbott Laboratories) June 22, 1995 (22. 06. 95), Particularly Claims and Examples & AU, 9513036, A & US, 5486525, A & EP, 734386, A & JP, 9-507474, A	,	27, 29
x	WO, 96/03377, Al (Sankyo Co., Ltd.), February 8, 1996 (08. 02. 96), Particularly Claims and Examples & AU, 9530866, A & NO, 9700308, A & FI, 9700328, A & CZ, 9700241, A		27 - 30
P,X	JP, 9-176162, A (Tobishi Yakuhin Kogyo July 8, 1997 (08. 07. 97), Particularly Claims and Examples & EP, 780389, A1 & AU, 9676406, A & CA, 2193171, A) K.K.),	27, 28
	;		

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)



International application No.

PCT/JP97/03592

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:
1. X Claims Nos.: 3, 6, 9 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: The inventions as set forth in Claims 3, 6 and 9 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet) This international Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Remark on Protest
No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)





国原調査報告

国際出頭番号 PCT/JP97/03592

発明の風する分野の分類(国際特許分類(IPC)) Int.Cl C07D209/08, 10, 12, 401/06, 12, 417/06, A61K31/40, 425, 44, 475 脚査を行った分野 調査を行った最小限資料(国際特許分類(I PC)) Int.Cl° C07D209/08, 10, 12, 401/06, 12, 417/06, A61K31/40, 425, 44, 475 最小限資料以外の資料で同変を行った分野に含まれるもの 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) STN (CA, REGISTRY) 関連すると認められる文献 引用文献の 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 JP、5-345778、A(リリー インダストリーズ リミテッド)、27、1 カデゴリー* 前求の笕囲の番号 1, 2, 4, 5, 2月. 1993 (27. 12. 93), 特に、約束の筬囲、実施例&EP, 5391 7, 8, 10, 17, A1&CA, 2081133, A&US, 5410061, A 12, 13, 15 16, 23, 26, 31 Α 11, 14, 17 -22, 24,25, 27 - 30JP, 8-208602, A (住友製薬株式会社), 13.8月.1996 (13. X 1, 10-12,08.96), 特に、請求の範囲、実施例&EP, 708091, A&CA, 216 27-30 0600, A 区和の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。 * 引用文献のカテゴリー の日の後に公安された文献 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって 1.0 て出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたも 鉛の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明 「L」仮先桁主張に疑惑を提起する文献又は他の文献の発行 の新規性又は逸歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以 日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する 文献(理由を付す) 上の文献との、当業者にとって自明である組合せに 「O」ロ頭による関示、使用、展示等に自及する文献 よって進歩性がないと考えられるもの 「P」国際出旗日前で、かつ優先和の主張の基礎となる出脳 「&」同一パテントファミリー文献 国際四査を完了した日 国原្
函査報告の発送日 16.12.97 02.12.97 国際調査機関の名称及びあて先 4 C 9159 特許庁存在官(棺限のある職員) 日本国特許庁(ISA/JP) : 印 郵便番号100 東京都千代田区碇が関三丁目4番3号 質話番号 03-3581-1101 内線 3454

様式PCT/ISA/210 (第2ページ) (1992年7月)